

DIAGNOSTIK und THERAPIE

VON

INVASIVEN UND METASTASIERTEN

MALIGNEN THYMOMEN

Andrea Fredrik

Aus der III. Medizinischen Klinik im Klinikum
Großhadern der
Universität München

Vorstand: Prof. Dr. W. Wilmanns

**DIAGNOSTIK UND THERAPIE
VON INVASIVEN UND
METASTASIIERTEN
MALIGNEN THYMOMEN**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Andrea Fredrik
aus

Traunreut

im Jahr
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. Hartenstein

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. W. Wilmanns

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. L. Böning

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Februar 1987

★

Meinen lieben Eltern in
Dankbarkeit gewidmet.

★



Digitized by the Internet Archive
in 2026

DIAGNOSTIK UND THERAPIE VON INVASIVEN UND METASTASIERTEN

MALIGNEN THYMOMEN

	SEITE
VERZEICHNIS DER VERWENDETEN ABKÜRZUNGEN	2
EINLEITUNG	
ALLGEMEINES	3
KLASSIFIKATION UND HISTOLOGIE	4
STADIEN	7
METASTASEN	8
SYMPTOMATIK	9
DIAGNOSTIK	11
PROGNOSE	11
THERAPIE	13
METHODIK	21
ERGEBNISSE	
FALLBESCHREIBUNGEN	24
ABBILDUNGEN	49
TABELLARISCHE ZUSAMMENFASSUNG	52
DISKUSSION	
ALLGEMEINES	56
THERAPIE	60
PROGNOSE	72
ZUSAMMENFASSUNG	74
LITERATURVERZEICHNIS	77

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen:

ADM	Adriamycin	OP	Operation
bds	beidseits	Pat.	Patient,
BWS	Brustwirbelsäule		Patienten,
bzw.	beziehungsweise		Patientin
ca.	zirka	p.o.	per os
cm	Zentimeter	PR	Partial Remission
CR	Complete Remission	re	rechts
CT	Computer-Tomogramm	RT	Radiotherapie
d.	der	scl	supraclavicular
d.h.	das heißt	sup	superior
ED	Evidence of Disease	ÜLZ	Überlebenszeit
EKG	Elektrokardiogramm	V.	Vena
etc.	et cetera	ZNS	Zentralnerven-
g	Gramm		system
gr	groß, große		
Gy	Gray		
inf	inferior		
iv.	intravenös		
J-ÜR	(n)Jahres-Überlebensrate		
li	links		
LK	Lymphknoten		
LWS	Lendenwirbelsäule		
Med	Mediastinum		
med.	mediastinal		
MG	Myasthenia Gravis		
ml	Milliliter		
MTX	Methotrexat		
N.	Nervus, Nervi		
NC	No Change		
NED	No evidence of disease		
nmol/l	Nanomol/Liter		
NR	No Response		

E I N L E I T U N G

Allgemeines

Die Thymusdrüse entsteht aus dem Epithel des dritten Schlundbogens (64). Sie erreicht im Erwachsenenalter eine Maximalgröße von 30 bis 40 Gramm, ist jedoch am größten in Relation zum Körpergewicht im Alter von etwa vier Jahren (63). Während der Pubertät bildet sie sich langsam zurück, verschwindet jedoch niemals ganz (64).

Der Thymus gehört zu den Organen, die selten Tumoren bilden (61,47). Von ihm gehen 5 bis 21 % aller Mediastinaltumoren (18,27,59,60,64,74) bzw. 20 bis 55 % aller Tumoren im vorderen Mediastinum aus (44,60,65). Das Thymom liegt dabei charakteristischerweise ventral des Zusammenflusses der großen Gefäße, die nach dorsal verdrängt werden können (64). Selten kommen auch ektopische Thymome in der Halsregion vor (65). Thymome haben durchschnittlich einen Durchmesser von 10 cm mit einer Schwankungsbreite von 1,2 bis 20 cm (46).

Die Patienten sind zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Thymoms in der Regel zwischen 36 und 60 Jahre alt (4,11,16,25,33,46,50,60,62,63,64,65,73,74), vereinzelt werden sie jedoch auch bei Kindern beschrieben (18,60,61,78). Es scheint, daß Thymome bei Kindern wesentlich aggressiver sind als bei Erwachsenen (18).

Männer und Frauen sind in etwa gleich häufig betroffen (3,11,33,43,46,51,56,63,64), es finden sich jedoch auch Angaben über eine leichte Prädominanz bei Frauen (46,59,61,73) bzw. bei Männern (4,42,52).

Einleitung

Klassifikation und Histologie

Es gibt zahlreiche Klassifikationen von Thymomen, die alle auf deren Histologie basieren (64). Dabei ist nach Rosai und Levine (63) zu fordern, daß epitheliale Zellen vorhanden sein müssen, die allein ausschlaggebend für die Diagnose "Thymom" sind. Diese Definition schließt andere vom Thymus ausgehende Neoplasien wie maligne Lymphome, Keimzelltumoren und Carcinoide aus (45).

Der Nachweis lymphozytärer Zellen, die in 90 bis 95 % aller epithelialen Thymustumoren vorhanden sind, spielt für die Diagnose zunächst keine Rolle (60). Finden sich ausschließlich lymphatische Zellelemente, so handelt es sich um ein Lymphom (39).

Elektronenmikroskopische Untersuchungen von Thymomen bestätigen den epithelialen Ursprung dieser Tumoren und zeigen Tonofilamente und Desmosomen. Diese Kriterien, zusammen mit dem Nachweis von Hassall'schen Körperchen tragen zur Differentialdiagnose bei (63).

Arriagada et al. (1) halten es für sinnvoll, den Begriff "epithelialer Tumor des Thymus" zu verwenden. Demzufolge sollten maligne Thymome besser Thymuskarzinome genannt werden (1,67).

Die histologische Unterteilung richtet sich nach dem im Tumor vorherrschenden Zelltyp. In der Literatur finden sich folgende gebräuchliche Einteilungen:

Bernatz, Harrison und Clagett 1962 (5)

1. Vorwiegend lymphozytär
2. Vorwiegend epithelial
3. Vorwiegend gemischtzellig
4. Spindelzellig

Lattes 1962 (41)

1. Vorwiegend lymphoid
2. Vorwiegend spindelzellig
3. Vorwiegend epithelial
4. Vorwiegend rosettenförmig
(Pseudorosetten)

Le Golvan und Abell 1977 (43)

1. Lymphoepithelial
2. Epithelial
 - a) carcinoid
 - b) atypisch
3. Spindelzellig (Pseudorosetten)

Bergh et al. 1978 (4)

1. Vorwiegend lymphozytär
2. Vorwiegend lymphoepithelial
3. Vorwiegend epithelial

Spindelzellthymome werden als Varianten epithelialer Thymome angesehen (60).

Verley und Hollmann (73) veröffentlichten 1985 eine Studie über 200 Patienten mit Thymom, in der sie eine etwas andere Typisierung vornahmen. Sie unterteilten in:

1. Spindel- oder ovalzellig
2. Lymphozytenreich
3. Differenziert epithelial
4. Undifferenziert epithelial

Die Unterscheidung zwischen benignen und malignen Thymomen wird nicht histologisch, sondern durch das Vorhandensein bzw. Fehlen einer Kapselbegrenzung getroffen (23,26,27). Somit wird das kapselbegrenzte Thymom als benigne, das kapselüberschreitende als maligne bezeichnet (4). Danach sind 27,5 bis 67 % der Thymome als maligne anzusehen (3,27,59,60,64,65).

Einleitung

Eine Übersicht der Angaben einiger Autoren über die Häufigkeit des Vorkommens der verschiedenen histologischen Typen bei Thymomen allgemein bzw. bei malignen Thymomen geben die folgenden Tabellen:

Thymome allgemein

Autor/Histologie	epithelial	lymphoepithel.	lymphozytär
Bergh et al. (4)	42 %	35 %	23 %
Gerein (26)	41 %	18 %	41 %
Salzer (65)	46 %	19 %	35 %
Sawyers (68)	28 %	36 %	36 %
Durchschnitt	39 %	27 %	34 %

Maligne Thymome

Autor/Histologie	epithelial	lymphoepithel.	lymphozytär
Bergh (4)	12/26=46%	7/26=27%	7/26=27%
Bernatz (6)	24/66=36%	26/66=39%	16/66=24%
Chahinian (14)	4/11=36%	7/11=64%	0/11= 0%
Fornasiero (25)	5/11=45%	6/11=55%	0/11= 0%
Gerein (26)	8/17=47%	2/17=12%	7/17=41%
Monden (52)	19/54=35%	27/54=50%	8/54=15%
Salzer (65)	12/22=54%	3/22=14%	7/22=32%
Durchschnitt	84/207 = 40%	78/207 = 38%	45/207 = 22%

Stadien

Eine Einteilung in klinische Stadien nahmen Masaoka et al. (52) nach folgenden Kriterien vor:

Stadium I: Makroskopisch vollständig eingekapselt und mikroskopisch keine Kapselinfiltration.

Stadium II: 1. Makroskopisch Infiltration des umgebenden Fettgewebes oder der Pleura mediastinalis oder
2. Mikroskopisch Infiltration der Kapsel.

Stadium III: Makroskopisch Infiltration von Nachbarorganen, z.B. Perikard, große Gefäße oder Lunge.

Stadium IV: a) Pleurale oder perikardiale Aussaat
b) Lymphogene oder hämatogene Metastasen.

Bergh et al. (4) unterscheiden:

Stadium I: Intakte Kapsel oder Wachstum innerhalb der Kapsel

Stadium II: Perikapsuläres Wachstum in das mediastinale Fettgewebe.

Stadium III: Invasives Wachstum in die umgebenden Organe und/oder intrathorakale Metastasen.

Ein Stadium IV für Fernmetastasen fehlt in dieser Einteilung ebenso wie in dem klinischen Staging von Wilkins und Castleman (77), das im wesentlichen mit Bergh et al. übereinstimmt. Ein Unterschied besteht lediglich in der Definition des Stadiums II, das hier die pleurale bzw. perikardiale Invasion mit einschließt.

Einleitung

Metastasen

Maligne Thymome sind fast immer auf den Thorax begrenzt, Metastasen in regionären Lymphknoten oder in anderen Organen finden sich mit einer Häufigkeit bis zu vier Prozent (6,29,35,64,69). In der neueren Literatur gibt es jedoch auch Angaben von bis zu 37,5% (1,3,15). Extrathorakale Metastasen kommen in Knochen, Leber, Lymphknoten, Peritoneum, Ovarien, Pankreas, Milz, Niere, Nebenniere, Haut, Gehirn und Meningen vor (1,3,5,10,12,14,15,16,21,25,27,33,35,36,46,48,52,55,57,58,63,69,74,75,76). Nach Le Golvan und Abell (43), Bernatz et al. (6) sowie Sawyers und Forster (68) wird ein invasives Wachstum bei epithelialen und gemischtzelligen Thymomen am häufigsten gesehen. Andere Autoren kommen zu teilweise anderen Ergebnissen.

Invasivität in Abhängigkeit von der Histologie:

Autor/Histol.	epithelial	lymphozyt.	spindelz.	lymphoeppi.
=====	=====	=====	=====	=====
Batata (3)	22/36 62%	9/10 90%	3/4 75%	2/4 50%
Bergh (4)	12/18 67%	7/10 70%	- -	7/15 47%
Masaoka (52)	19/24 79%	8/16 50%	3/9 33%	20/47 43%
Salzer (65)	12/30 40%	7/23 30%	3/7 42%	3/12 25%
-----	-----	-----	-----	-----
Summe	65/108 60%	31/59 53%	9/20 45%	32/78 41%
-----	-----	-----	-----	-----

Die Häufigkeit des Auftretens von Fernmetastasen ist nach Batata et al. (3) bei epithelialen Thymomen am größten.

Einige Autoren geben die Lokalisation und Häufigkeitsverteilung von Metastasen folgendermaßen an:

Lokalis. Autor	Leber	Skelett	ZNS	Lymphknoten Abdomen cervikal	andere Organe
Arriagada	9/21	6/21	5/21	4/21 -	5/21
Batata	2/11	2/11	2/11	2/11 5/11	3/11
Chahinian	1/3	2/3	-	- -	-
Cohen	2/6	1/6	1/6	2/6 -	1/6
Daugaard	-	1/3	1/3	- 1/3	-
Fornasiero	1/4	1/4	1/4	- 2/4	1/4
Masaoka	1/2	1/2	-	- -	-
Walther	1/2	1/2	-	- -	-
Summe	17/52	15/52	10/52	8/52 8/52	10/52
Prozent	33%	29%	19%	15% 15%	19%

Symptomatik

Etwa 30 bis 40% der Thymome werden zufällig bei Röntgenaufnahmen des Thorax entdeckt, da sie keine Symptome verursachen (11,15,41,43,46,60,64). Bei etwa 6 bis 30% der Patienten kommt es aufgrund mechanischer Irritationen zu Dysphagie, oberer Einflußstauung, Husten, Heiserkeit, Atemnot, Rhythmusstörungen oder Thoraxschmerzen (1,11,27,34,43,46,60) und somit zu einer Abklärung.

Angaben über die sogenannten "parathymischen Syndrome" wie Myasthenia gravis, Autoimmunerkrankungen (Lupus erythematoses, Polymyositis, Dermatomyositis), rheumatoide Arthritis, aplastische Anämie, Hypogammaglobulinämie (17) und Agranulocytose (46), die ebenfalls häufig zur Diagnosestellung führen, schwanken teilweise beträchtlich und liegen bei:

Einleitung

- 3 bis 80% für Myasthenie (4,6,11,15,33,37,46,47,56,
59,60,61,64,73)
- 4 bis 5% für aplastische Anämie, d.h. Pure red cell
aplasia (11,60,64)
- 4 bis 5% für Hypogammaglobulinämie (39,42,60,64)
- 3% für Lupus erythematoses (39,42,60,64)
- 3% für rheumatoide Arthritis (39,42,60,64)
- 1,5% für Polymyositis (60).

Die Myasthenia gravis tritt vorwiegend bei lymphozytären Thymomen, weniger häufig bei epithelialen und ganz selten bei spindelzelligen Thymomen auf (41,46).

Eine befriedigende Erklärung für das offenbar gehäufte Auftreten dieser Systemerkrankungen im Zusammenhang mit Thymomen konnte bislang noch nicht gefunden werden. Nach Huber et al. (34) kommen immunologische Mangelzustände bei Patienten mit Thymustumoren relativ häufig vor, klinische Manifestationen dieses Defektes waren in der von ihm untersuchten Patientengruppe jedoch selten. Walter (74) fand bei vielen Patienten keine begleitenden Autoimmun-erkrankungen oder Myasthenie.

Häufigkeit des Vorkommens von Myasthenia Gravis bei Patienten mit invasivem Thymom

Autor	MG präop.	MG postop.	MG insgesamt
Batata (3)	4/36 = 11%	1/36 = 3%	5/36 = 14%
Bergh (4)	8/18 = 44%	1/18 = 6%	9/18 = 50%
Chahinian (14)	2/10 = 20%	0/10 = 0%	2/10 = 20%
Effler (21)	5/16 = 31%	1/16 = 6%	6/16 = 37%
Gerein (26)	4/17 = 23%	1/17 = 6%	5/17 = 29%
Summe	23/97 = 24%	4/97 = 4%	27/97 = 28%

Diagnostik

Röntgenuntersuchungen stellen die größte Hilfe bei der Bestimmung der Lokalisation und Ausdehnung von Mediastinaltumoren dar. Aufgrund von Thoraxübersichtsaufnahmen in zwei Ebenen und Schichtaufnahmen des Mediastinums kann die Verdachtsdiagnose "Thymom" gestellt werden (46,56). Das Computertomogramm erlaubt eine präzise Aussage über Ausdehnung und Beschaffenheit der Tumormasse und gibt auch Auskunft über eventuell bestehende Pleura-Metastasen (64). Gesichert wird die Diagnose durch den histologischen Befund. Dazu sollte möglichst eine Mediastinoskopie oder Probethorakotomie erfolgen, da bei zytologischen Untersuchungen aus einem Lungeninfiltrat bzw. Pleurapunktat häufig Schwierigkeiten bezüglich der Abgrenzung zu einem Lymphom oder einem kleinzelligen Bronchialkarzinom bestehen (46).

Unter besonderen Umständen, in denen sich die Frage stellt, ob der Tumor in die obere Hohlvene, die Vena anonyma oder in das Herz eingewachsen ist bzw. sie komprimiert, ist eine Angiographie indiziert. Sie gehört jedoch nicht zu den Routineuntersuchungen.

Zur Beurteilung des Behandlungserfolges bedient man sich ebenfalls röntgenologischer Untersuchungen. Dabei ist es jedoch häufig äußerst schwierig, einen Resttumor von Narbengewebe zu unterscheiden.

Prognose

Die Angaben über die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit der Diagnose "Thymom" bewegen sich im Durchschnitt zwischen 61 und 74% (6,42,43,52) und werden für das benigne Thymom mit 80 - 96% (6,52) bzw. für das maligne Thymom mit 23 - 68% angegeben (6,11,77).

Einleitung

Nach Cohen et al. (15) ist die Überlebenszeit unabhängig vom vorherrschenden Zelltyp.

Zu abweichenden Ergebnissen kommen Verley und Hollmann (73), die allerdings auch andere histologische Kriterien zugrunde legten. Sie fanden eine gute Korrelation zwischen dem Grad der Tumordifferenzierung und der Überlebenszeit:

Histologie	5-J-ÖR	10-J-ÖR
Spindel- oder ovalzellig	80%	75%
Lymphozytenreich	80%	75%
Differenziert epithelial	75%	50%
Undifferenziert epithelial	0%	-

Der Einfluß der Myasthenia gravis auf die Überlebenszeit wird sehr widersprüchlich diskutiert.

Überlebenszeit von Patienten mit invasivem Thymom und Myasthenia gravis:

Autor	Patienten	5-J-ÖR	10-J-ÖR
Wilkins et al. (77)	13	36%	0%
Batata et al. (3)	5	20%	-
Monden et al. (54)	26	82%	74%

Masaoka (52) fand bei 96 Patienten folgende stadienbezogene Überlebensraten:

	Stad. I	Stad. II	Stad. III	Stad. IV
5-J-ÖR	92,6%	85,7%	69,6%	50%
10-J-ÖR	66,7%	60,0%	58,3%	0%

Dabei bestand bezüglich der 5-Jahres-Überlebensrate kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit bzw. ohne Myasthenia gravis. Die 10-Jahres-Überlebensrate dagegen war bei Patienten mit Myasthenia gravis niedriger als bei Patienten ohne Myasthenie. Nach Mitrou et al. (53), Shamji et al. (71), Bernatz et al. (6) sowie Verley und Hollmann (73) ist das infiltrative Wachstum respektive das klinische Stadium der dominierende prognostische Faktor.

Therapie

Meistens steht die Operation an erster Stelle. Das nicht invasive, d.h. benigne Thymom kann in der Regel mit der Kapsel reseziert und damit geheilt werden (3,4,11,27, 68,74,77). Eine postoperative Strahlen- oder Chemotherapie ist nicht notwendig (11), wie folgende Übersicht zeigt:

Therapieergebnisse bei benignen Thymomen durch komplette Resektion ohne Nachbestrahlung

Autor	Rezidiv	Fernmeta- stasen	Überlebende (*)	Beobacht- zeitraum
=====	=====	=====	=====	=====
Batata (3)	0/18 = 0 %	- -	16/18 = 89 %	1 - 17 J
Bergh (4)	0/8 = 0 %	0/8 = 0 %	- -	- -
Gerein (26)	0/12 = 0 %	0/12 = 0 %	9/12 = 75 %	1 - 10 J
-----	-----	-----	-----	-----
Summe	0/38 = 0 %	0/20 = 0 %	25/30 = 83 %	
-----	-----	-----	-----	-----

*) Die Todesursachen der nicht überlebenden Patienten waren bei der Untersuchung von

- Batata: 1. nicht beherrschbare postoperative Blutung
2. Anämie drei Jahre postoperativ
- Gerein: 1. Schlaganfall ein Jahr postoperativ
2. Myasthenia gravis ein Jahr postoperativ
3. unbekannt, da aus der Beobachtung verloren.

Einleitung

Operative Therapie

Das invasive, d.h. maligne Thymom sollte möglichst radikal operiert werden, erweist sich jedoch leider häufig, d.h. in der Hälfte bis zu zwei Dritteln der Fälle, als inoperabel (3,11,14,26,46). Nach Sauer und Wilmanns (67) ist die radikale Operation wegen der möglichen Inkaufnahme eines erhöhten Risikos nicht in jedem Fall anzustreben.

Therapieergebnisse bei invasiven Thymomen durch komplette Resektion ohne Nachbestrahlung

Autor		Rezidiv		Überlebende 5 Jahre postop	
Batata	(3)	8/8	100 %	3/8	38 %
Cohen	(15)	4/5	80 %	3/5	60 %
Summe		12/13	92 %	6/13	46 %

Arriagada et al. (1) fanden bei Patienten mit inkompletter Tumoresektion eine 5-Jahres-Überlebensrate von 34%, bei Patienten ohne Operation von 52% und bei Patienten mit kompletter Resektion von 66%, während Cohen et al. (15) keinen Unterschied in der Überlebenszeit von Patienten nach inkompletter Resektion oder Biopsie fanden, vorausgesetzt, es erfolgte eine postoperative Bestrahlung. Das spätere Auftreten von Rezidiven war jedoch häufig.

Radiotherapie

Wegen der fast 100 %-igen Rezidivrate bei alleiniger Operation des invasiven Thymoms sollte unabhängig von der Operabilität eine Radiotherapie mit kurativer Absicht angeschlossen werden (3,11,46,64,70,71,74) und zwar mit Herddosen von 40 bis 60 Gy in sechs Wochen (1,3,43,59,

67,74). Sie erfolgt vorwiegend als Perkutanbestrahlung, meist mit Gegenfeldern und muß das gesamte Mediastinum einschließen (46). Dosen unter 45 Gy scheinen prognostisch ungünstiger zu sein (1,46).

Cohen et al. (15) fanden allerdings keinen Unterschied bei Patienten mit bzw. ohne postoperative Bestrahlung, vorausgesetzt, es war eine komplette Resektion des Tumors erfolgt.

Präoperative Bestrahlungen wurden von mehreren Gruppen durchgeführt (71), erwiesen sich jedoch nicht als hilfreich (64).

Batata et al. und Chahinian et al. (3,14) empfehlen eine Mitbestrahlung der Supraclaviculargruben, während Lindner et al. (46) den Sinn dieser Maßnahme wegen fehlender Rezidive in dieser Region in Frage stellen.

Chemotherapie

Die Aussagen über die Rolle der Chemotherapie reichen von der palliativen Behandlung bei Fernmetastasen oder Rezidiven bis zur Primärtherapie bei inoperablen, invasiven Thymomen (11,64). Nach Shetty und Aurora (72) sollte die Chemotherapie neben Operation und Bestrahlung einen wichtigen Platz bei der Behandlung von Patienten mit invasivem Thymom einnehmen.

Einleitung

Im Folgenden wird eine Übersicht der bei den Patienten dieser Untersuchung verwendeten Chemotherapie-Schemata gegeben:

ABVD:	Adriamycin	25 mg/m ² iv.	Tag 1 + 14
(8,9)	Bleomycin	10 mg/m ² iv.	Tag 1 + 14
	Vinblastin	6 mg/m ² iv.	Tag 1 + 14
	Dacarbazin	150 mg/m ² iv.	Tag 1 - 5
	(Wiederholung alle 4 Wochen)		
BAPP:	Bleomycin	12 mg/m ² iv.	Tag 1
(14)	Adriamycin	50 mg/m ² iv. *)	Tag 1
	Cisplatin	50 mg/m ² iv. *)	Tag 1
	Prednison	40 mg/m ² p.o.	Tag 1 - 5
	(Wiederholung alle 4 Wochen)		
CEP:	Lomustine	80 mg/m ² p.o.	Tag 1
(66)	Etoposide	100 mg/m ² p.o.	Tag 1 - 5
	Prednimustine	60 mg/m ² p.o.	Tag 1 - 5
	(Wiederholung alle 4 Wochen)		
CHOP:	Cyclophosphamid	750 mg/m ² iv.	Tag 1
(49)	Adriamycin	50 mg/m ² iv.	Tag 1
	Vincristin	1,4 mg/m ² iv.	Tag 1
	Prednison	100 mg p.o.	Tag 1 - 5
	(Wiederholung alle 2 - 3 Wochen)		
CHOP-Bleo:	CHOP		
(38)	Bleomycin	8 mg/m ² iv.	Tag 14
	(Wiederholung alle 4 Wochen)		
COP:	Cyclophosphamid	400 mg/m ²	Tag 1 - 5
(2)	Vincristin	1,4 mg/m ²	Tag 1
	Prednison	100 mg/m ² p.o.	Tag 1 - 5
	(Wiederholung alle 3 - 4 Wochen)		

Einleitung

COPP: Cyclophosphamid 650 mg/m² iv. Tag 1 + 8
 (19) Vincristin 1,4 mg/m² iv. Tag 1 + 8
 Procarbazin 100 mg/m² p.o. Tag 1 - 14
 Prednison 40 mg/m² p.o. Tag 1 - 14
 (Wiederholung alle 4 Wochen)

PVB

(Einhorn): Cisplatin 20 mg/m² iv.*) Tag 1 - 5
 (22) (Wiederholung alle 3 Wochen, insgesamt 3 mal)
 Vinblastin 6 mg/m² iv. Tag 1 + 2
 (Wiederholung alle 3 Wochen, insgesamt 5 mal)
 Bleomycin 30 mg iv.
 12 Wochen lang, beginnend Tag 2 (9, 16 usw.)

Des weiteren wurden Kombinationen von

(7) Cisplatin 20 mg/m² iv. Tag 1 - 5
 Holoxan 1600 mg/m² iv. Tag 1 - 5
 (Wiederholung alle 3 Wochen)
 (**) Mitoxantrone 12 mg/m² iv. Tag 1
 Bleomycin 12 mg/m² iv. Tag 1
 Vincristin 12 mg/m² iv. Tag 1
 (Wiederholung alle 3 Wochen)

verwendet,

sowie an Einzelsubstanzen

(31) Cisplatin-HD (Hochdosis) 120 mg/m² iv. *)
 (Wiederholung alle 3 - 4 Wochen).

*) Kurzinfusion

**) Diese Kombination wurde bisher in der Literatur noch nicht beschrieben.

Einleitung

In der Literatur werden außerdem noch folgende Kombinationen von Zytostatika beschrieben:

ACVB (10)	Adriamycin, Lomustine, Vincristin, Bleomycin
ADOC (25)	Adriamycin, Cisplatin, Vincristin, Cyclophosphamid
CA (12)	Cyclophosphamid, Adriamycin
CAP (13)	Cyclophosphamid, Adriamycin, Cisplatin
COP+CCNU (16)	Cyclophosphamid, Vincristin, Prednison, Lomustine
MVPV (10)	Mustargen, Vincristin, Procarbazin, Vinblastin
sowie	Adriamycin und Cisplatin (14,40,53,72) Cisplatin und Etoposide (27)

und an Einzelsubstanzen

Adriamycin = ADM (10)
Chlorambucil (10)
Maytansine (14).

Wegen der Seltenheit der Erkrankung ist eine Beurteilung der Wirksamkeit einzelner Zytostatika oder deren Kombinationen äußerst schwierig, zumal die Behandlungskonzepte häufig gewechselt wurden und somit kaum miteinander vergleichbar sind.

Insgesamt sind Empfehlungen für die Therapie von Thymomen nur vereinzelt zu finden und sehr uneinheitlich in ihrer Aussage. Weitgehende Übereinstimmung besteht dabei lediglich bezüglich der Behandlung von benignen Thymomen.

Im Folgenden werden

- die in der neueren Literatur beschriebenen Fälle von Thymomen unter besonderer Berücksichtigung der Therapie maligner Thymome im Überblick dargestellt
- 19 eigene Fallbeschreibungen von invasiven und metastasierten Thymomen gegeben
- die eigenen Ergebnisse mit denen aus der Literatur verglichen und kritisch diskutiert.

Dabei soll untersucht werden, welche Konzepte bei der Therapie maligner Thymome erfolgversprechend sind.

M E T H O D I K

Erfassung von Patienten

Unter Mithilfe des Tumorzentrums München wurden per Computer alle dort erfaßten Patienten mit der Diagnose eines Thymoms von 1978 bis einschließlich Januar 1985 eruiert. Auf diese Weise wurden 30 Patienten ermittelt, 18 Frauen und 12 Männer. Weitere 3 Patienten, 2 Frauen und 1 Mann, wurden durch Befragung der Stationsärzte der Medizinischen Klinik III in München-Großhadern eruiert und bis einschließlich Dezember 1985 in die Untersuchung mit aufgenommen. Insgesamt waren es also 33 Patienten, 20 Frauen und 13 Männer, mit der Diagnose eines Thymoms.

Oberprüfung der Diagnose

Von 4 Patienten waren keine bzw. nur sehr unvollständige Daten zu erhalten. Bei den übrigen 29 erfaßten Patienten wurde anhand der Unterlagen die Diagnose überprüft. Bei 7 Patienten fand sich eine andere Diagnose (Morbus Hodgkin, Hämangioperizytom, Non-Hodgkin-Lymphom, metastasiertes Portio-Karzinom, Keimzelltumor), so daß diese ausschieden. Bei einer weiteren Patientin war die Histologie nicht eindeutig, weshalb sie ebenfalls nicht in die Untersuchung aufgenommen wurde. Zwei Patienten mit malignem Thymom wurden im Ausland zytostatisch behandelt, so daß auch hier keine vollständigen Unterlagen zur Verfügung standen.

Es blieben 19 Patienten, 14 Frauen und 5 Männer mit der Diagnose eines malignen Thymoms des klinischen Stadiums III nach Bergh et al.(4), die alle in der Medizinischen Klinik I und III des Klinikums München-Großhadern behandelt wurden bzw. werden. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug bei den Frauen 38,4, bei den Männern 30,0 Jahre und insgesamt 36,2 Jahre. Der jüngste Patient war 20, der älteste 69 Jahre alt.

Datenerfassung bei bestätigter Diagnose

Bei allen Patienten wurden folgende Daten erfaßt:

- a) Alter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und Geschlecht
- b) Zeitpunkt, Lokalisation und Art der Erstsymptomatik
- c) Zeitraum zwischen dem Auftreten der Symptome und dem Zeitpunkt der Diagnosestellung
- d) Art und Ergebnis der diagnostischen Maßnahmen
- e) Art und Zeit der operativen Therapie
- f) Histologie, wobei die histologische Unterteilung der Thymome in Anlehnung an die Klassifikation von Bernalz, Harrison und Clagett (5) erfolgte
- g) Lokalisation und Ausdehnung des Thymoms und eventuell vorhandener Metastasen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung
- h) Art, Zeit und Erfolg der postoperativen Therapie
- i) Ort und Zeit des Rezidivs
- j) Rezidivtherapie und weiterer Verlauf, gegebenenfalls Todesursache und Sektionsergebnis
- k) Überlebenszeit
- l) parathymische Syndrome.

Erfolgsbeurteilung

Für die Erfolgsbeurteilung wurden die nachstehenden Kriterien zugrunde gelegt (24), Zitat:

1. Komplette Remission (KR) = complete remission (CR):
Vollständige Rückbildung sämtlicher Tumorherde für mindestens vier Wochen. Eine KR ist regelmäßig von einer Normalisierung aller subjektiven Symptome begleitet.

2. Teilremission (TR) = partial remission (PR):

Partielle Rückbildung der Tumorherde um mehr als 50%; kein Auftreten neuer Herde. Eine TR ist meist mit einer erheblichen Verbesserung der subjektiven Beschwerden verbunden.

3. Stationäres Verhalten = no change (NC) = stable disease (SD):

Geringfügige Rückbildung der Tumorherde um weniger als 50%, bzw. stabile Erkrankung ohne weiteres Tumorwachstum. Häufig tritt auch eine Besserung des subjektiven Befindens ein. NC ist als Teilerfolg zu werten, wenn vor der Einleitung der Chemotherapie Tumorwachstum dokumentiert wurde.

4. Progression(P) = progressive disease (PD) = no response (NR):

Vergrößerung bekannter Tumorherde oder Auftreten neuer Metastasen . (Zitatende)

Überlebenszeit und Dauer des Therapieerfolges wurden vom Beginn der Behandlung an registriert .

Ergebnisse

ER G E B N I S S E

Fallbeschreibungen

Fall 1

A.M., ein 20 Jahre alter Mann, bekam im Dezember 1984 Thoraxschmerzen und bemerkte eine in den folgenden Monaten zunehmende Halsschwellung. Nach der Einweisung in das Krankenhaus im Februar 1985 wegen oberer Einflußstauung wurde bei Thoraxaufnahmen eine Mediastinalverbreiterung festgestellt.

Im März erfolgte eine Thorakotomie, wobei der Tumor nur teilweise reseziert werden konnte. Es fand sich ein invasiv wachsendes epitheliales Thymom mit Infiltration der großen Gefäße.

Im Anschluß an die Operation wurden bis Juni 1985 4 Zyklen einer Chemotherapie nach dem CHOP-Bleo-Schema verabreicht, was eine im CT nachgewiesene vollständige Rückbildung des Tumors zur Folge hatte. Von Juli bis September 1985 erfolgte eine Bestrahlung des Mediastinums mit 50 Gy sowie im Bereich des Halses und der supraclaviculären Lymphknoten mit 55 Gy Herddosis.

Der Patient ist bis einschließlich Dezember 1985 in Vollremission. Die Überlebenszeit beträgt seit Diagnosestellung 9 Monate. Parathymische Syndrome traten bisher nicht auf.

Fall 2

B.-M.Ch., eine 47-jährige Frau, hatte im März 1982 Reizhusten und Atemnot sowie eine Lymphknotenschwellung links supraclaviculär. Bei Röntgenaufnahmen des Thorax im

April wurde ein Tumor im vorderen Mediastinum mit Kompression der Trachea und Verdrängung der mediastinalen Strukturen und des Herzens nach links mit einer Ausdehnung von den Sternoclaviculargelenken bis zum Zwerchfell festgestellt. Im CT-Thorax zeigten sich zusätzlich auch Lungenmetastasen. Die Exzision eines Lymphknotens erbrachte die Diagnose eines lymphoepithelialen Thymoms.

Von März bis April 1982 erfolgte eine Bestrahlung des Mediastinalfeldes mit 37,5 Gy Herddosis, die eine deutliche Rückbildung des Mediastinaltumors bei Progression der Lungenmetastasen zur Folge hatte. Im Anschluß trat eine Strahlenpneumonitis auf, die jedoch erfolgreich behandelt werden konnte.

Von Juni 1982 bis Februar 1983 wurden 4 Zyklen einer zytostatischen Therapie nach dem COPP-Schema durchgeführt, die eine vollständige Rückbildung der Lungenmetastasen sowie des Mediastinaltumors zur Folge hatten.

Die Patientin befindet sich bis einschließlich Dezember 1985 in Vollremission mit einer Überlebenszeit von bisher 44 Monaten. Parathymische Syndrome sind nicht aufgetreten.

Fall 3

B.M., eine 48 Jahre alte Frau, bemerkte erstmals im Januar 1982 ein retrosternales Druckgefühl und Atemnot, war kurze Zeit später aber wieder beschwerdefrei. Im Juli 1982 fühlte sie sich müde und abgeschlagen, litt unter Thoraxschmerzen, Atemnot und entwickelte eine obere Einflußstauung. Im August wurde sie mit den Symptomen einer akuten dekompensierten Herzinsuffizienz stationär aufgenommen.

Ergebnisse

Wegen des im Röntgen- und CT-Thorax festgestellten Tumors im Bereich des vorderen Mediastinums, Pleuraergüssen beidseits, eines Perikardergusses und einer zunehmenden Tachykardie mit Niedervoltage im EKG wurde der dringende Verdacht auf eine Perikarditis geäußert. Bei Perikardpunktionen wurden 750 ml bzw. 480 ml einer serösen, hämorrhagischen Flüssigkeit abgelassen, die histologische Untersuchung ergab keinen Hinweis auf maligne Zellen.

Mitte August 1982 wurde eine Sternotomie durchgeführt, wobei der Tumor, der bereits das Perikard, die Aorta ascendens sowie beide Lungenoberlappen und die Pleura infiltriert hatte, nur teilweise reseziert werden konnte. Die histologische Untersuchung ergab den Befund eines epithelialen Thymoms.

Da unter einer anschließend durchgeführten viermaligen Chemotherapie nach dem CHOP-Schema bis Dezember 1982 keine Verkleinerung des verbliebenen Mediastinaltumors festgestellt werden konnte, wurde für Januar 1983 eine Radiotherapie geplant.

Anfang 1983 mußte die Patientin wegen einer oberen Einflußstauung stationär aufgenommen werden, die Phlebographie ergab eine Thrombose der Vena cava superior sowie der Vena brachiocephalica beidseits und der rechten Armvene. Im CT-Thorax wurde eine Progredienz des Mediastinaltumors mit Infiltration beider Ventrikel gesehen, die histologische Untersuchung eines an der linken Halsseite entnommenen Lymphknotens ergab wiederum die Diagnose eines epithelialen Thymoms.

Ende Februar 1983 verstarb die Patientin nach der ersten Bestrahlung 7 Monate nach Diagnosestellung an einem Herz-Kreislauf-Versagen. Bei der Sektion fand sich eine

vollständige Ummauerung des Herzens, eine Infiltration der Dünndarmwand und vergrößerte cervicale Lymphknoten. Parathymische Syndrome sind nicht aufgetreten.

Fall 4

C.B., eine 24 Jahre alte Frau, hatte seit März 1983 vermehrt Reizhusten und fühlte sich müde und abgeschlagen. Anfang Juni wurde bei einer routinemäßig durchgeführten Röntgenuntersuchung des Thorax eine Mediastinalverbreiterung festgestellt, so daß die Patientin zur Abklärung stationär aufgenommen wurde. Ein CT-Thorax bestätigte den Befund eines Tumors im vorderen Mediastinum, ergab jedoch keinen Anhalt für vergrößerte Hiluslymphknoten oder einen intrapulmonalen Befall. Eine Feinnadelpunktion rechts parasternal erbrachte einen nicht malignitätsverdächtigen zytologischen Befund in allerdings sehr zellarmen Ausstrichen.

Bei einer anschließend durchgeführten Probethorakotomie wurde die Schnellschnittdiagnose eines Morbus Hodgkin gestellt, eine Tumoresektion wurde aus diesem Grund nicht durchgeführt. Die Nachbefundung ergab jedoch die endgültige Diagnose eines spindelzelligen Thymoms, das bereits in den rechten Lungenober- und -mittellappen und die großen Gefäße eingewachsen war.

Im Juli 1983 wurde eine zytostatische Behandlung mit COPP im Wechsel mit dem Einhorn-Schema begonnen. Da der Tumor nach je einem Therapiezyklus eher an Größe zugenommen hatte, wurde Ende September 1983 ein Versuch mit CHOP unternommen, der wegen einer Leukopenie abgebrochen werden mußte. Nachdem eine Strahlentherapie wegen der Ausdehnung des Tumors und des damit sehr großen Bestrahlungsfeldes nicht möglich war und die Patientin auf eine Operation fixiert war, wurde im Oktober 1983 eine Thorakotomie mit

Ergebnisse

dem Ziel einer radikalen operativen Reduzierung des Thymoms, gegebenenfalls zusammen mit einer Pneumonektomie rechts durchgeführt. Intraoperativ zeigte sich jedoch, daß der Tumor diffus in den gesamten Ober- und Mittellappenbereich der rechten Lunge und in die Pleura eingewachsen war, so daß der Eingriff als Probethorakotomie mit Probeexzision beendet werden mußte. Die histologische Untersuchung ergab wiederum den Befund eines spindelzelligen Thymoms.

Im November 1983 kam es infolge des Tumorwachstums zu einer oberen Einflußstauung mit linksseitigem Pleuraerguß, weshalb die Patientin mediastinal mit 20 Gy Herddosis bestrahlt wurde. Anfang Dezember 1983 verstarb sie jedoch an einem Herz-Kreislauf-Versagen 6 Monate nach Diagnosestellung. Parathymische Syndrome traten nicht auf. Eine Sektion wurde nicht durchgeführt.

Fall 5

D.S., eine 67 Jahre alte Frau, bemerkte seit September 1977 zwei- bis dreimal monatlich auftretende, belastungsunabhängige Schmerzen retrosternal. Im Juli 1979 traten zusätzlich Herzrhythmusstörungen, Belastungsdyspnoe und nächtliche Angstanfälle wegen Luftnot auf. Bei Röntgenaufnahmen des Thorax wurde schließlich im September 1979 ein Mediastinaltumor festgestellt, weshalb die Patientin stationär aufgenommen wurde.

Ein thorakales CT zeigte einen großen, inhomogen strukturierten Tumor mediastinal ventral und links lateral, der mit Ausläufern bis nach dorsal neben die Aorta descendens reichte. Lymphographie, Oberbauchsonogramm und Skelettszintigraphie waren unauffällig. Das bei einer Broncho- und Mediastinoskopie gewonnene Material zeigte ebenfalls keinen pathologischen Befund, so daß zur Klärung der

Ätiologie des Tumors im Oktober 1979 eine Probe-thorakotomie erfolgte.

Intraoperativ fanden sich ein ca. 4 x 3 cm großer, polyzyklischer Tumor, der in das Perikard, die Pleura, den linken Lungenoberlappen und in die großen Gefäße eingewachsen war, sowie Tumorabsiedlungen im Hilusbereich. Da weder eine vollständige Resektion noch eine Tumorverkleinerung erfolgversprechend erschien, wurden lediglich mehrere Biopsien entnommen. Die histologische Untersuchung ergab den Befund eines lymphoepithelialen Thymoms.

Angesichts des Alters der Patientin, der weitgehenden Beschwerdefreiheit postoperativ und der bei der histologischen Untersuchung festgestellten niedrigen Mitoserate wurde von einer direkt anschließenden Strahlen- bzw. Chemotherapie Abstand genommen. Nachdem jedoch bei ambulanten Kontrolluntersuchungen eine rasche Wachstumstendenz und pleurale Metastasen feststellbar waren, wurde die Patientin im Juni 1980 zur Durchführung einer zytostatischen Therapie nach dem COPP-Schema stationär aufgenommen. Nach der Hälfte des ersten Therapiezyklus kam es zu einer Leukopenie, weshalb die Behandlung abgebrochen werden mußte. Nach zwei weiteren Zyklen COPP bis Anfang Dezember 1980 (jeweils mit Dosisreduzierung auf zwei Drittel) kam es zu einer deutlichen Größenabnahme der pleuralen und perikardialen Infiltrationen, schließlich waren keine Tumoren mehr nachweisbar.

Mitte des Monats wurde die Patientin wegen deutlicher Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Temperaturen bis 38,8 Grad Celsius wieder stationär aufgenommen. Es bestand bei einem deutlichen Hämoglobin-Abfall bis auf 5,8 g%, erhöhtem Bilirubin und erhöhter Laktatdehydrogenase der Verdacht auf eine hämolytischen Anämie, außerdem wurde ein Harnwegsinfekt festgestellt. Unter Bluttransfusionen und

Ergebnisse

Behandlung der Harnwegsinfektion mit Vibramycin war die Patientin schnell beschwerdefrei.

Da bei Kontrolluntersuchungen erneut eine langsame Größenzunahme des Thymoms und mehrere subpleurale Metastasen im Bereich des linken Hemithorax festgestellt wurden, erfolgte im April 1981 der vierte Zyklus nach dem COPP-Schema, wonach es wiederum zu einem deutlichen Rückgang der Raumforderungen kam. Nachdem die Patientin eine weitere Behandlung zunächst ablehnte, wurde der fünfte Zyklus COPP erst im Januar 1982 durchgeführt.

Ende Februar 1982 entwickelte die Patientin Fieber bis 39°C und wurde zunehmend verwirrter, so daß sie schließlich Anfang März erneut stationär aufgenommen werden mußte. Anhand der Liquor-Zytologie wurde die Diagnose einer Meningoenzephalitis tuberculosa gestellt, an der die Patientin Ende März 1982 verstarb. Die Überlebenszeit seit Diagnosestellung betrug 30 Monate. Parathymische Syndrome sind nicht aufgetreten. Eine Sektion wurde nicht durchgeführt.

Fall 6

H.J., ein 26 Jahre alter Mann, bekam im März 1980 akute Thoraxschmerzen und Fieber. Im Röntgen-Thorax wurde ein Mediastinaltumor festgestellt, eine daraufhin durchgeführte Bronchoskopie sowie eine Feinnadelpunktion ergaben keinen pathologischen Befund. Ende März wurde eine mediane Sternotomie vorgenommen und der größte Teil des Tumors, der bereits in den unteren Schilddrüsenpol, das Perikard und die großen Gefäße eingewachsen war, entfernt. Intraoperativ zeigten sich vergrößerte Lymphknoten rechts und links retroclaviculär. Die histologische Untersuchung ergab die Diagnose eines lymphoepithelialen Thymoms.

Von April bis Juni 1980 wurde der Patient mit 49,5 Gy Herddosis mediastinal bestrahlt, wonach es zu einer vollständigen Rückbildung des Tumors kam. Regelmäßig durchgeführte Kontrolluntersuchungen waren unauffällig.

Im September 1982 stellte der Patient eine zunehmende Verschlechterung seines Allgemeinzustandes und retrosternale Schmerzen fest, so daß er im November wieder stationär aufgenommen wurde. Im Röntgen- und CT-Thorax wurde ein Tumor im vorderen Mediastinum festgestellt, eine Biopsie sicherte den Verdacht auf ein Rezidiv des lymphoepithelialen Thymoms.

Da der Patient zum damaligen Zeitpunkt eine Chemotherapie ablehnte, wurde er erst im Januar 1983 wegen starker retrosternaler Schmerzen erneut stationär aufgenommen. Im Röntgen-Thorax zeigte sich in der seitlichen Aufnahme wiederum ein Tumor im vorderen Mediastinum. Bis Oktober 1983 erfolgte eine zytostatische Therapie mit je vier Zyklen nach dem Einhorn-Schema im Wechsel mit COPP, wobei schon im April radiologisch eine komplette Remission festgestellt werden konnte.

Der Patient ist seit November 1983 wieder arbeitsfähig und seit Diagnosestellung bis einschließlich Dezember 1985 69 Monate tumorfrei. Parathymische Syndrome sind bisher nicht aufgetreten.

Fall 7

K.-B.J., eine 24 Jahre alte Frau, bemerkte erstmals im Mai 1981 Konditionsverlust und Reizhusten, im Juli zusätzlich Nachtschweiß und Dyspnoe. Im August wurde sie schließlich wegen oberer Einflußstauung mit Arm- und Halsschwellung, Gesichtsödem, vermehrtem Tränenfluß des linken Auges sowie Schwellung der linken Mamma in das Krankenhaus

Ergebnisse

eingewiesen. Bei der körperlichen Untersuchung wurde ein systolisches Herzgeräusch mit Fortleitung in die Carotiden festgestellt, eine Phlebographie erbrachte einen Verschuß der linken Vena subclavia mit Umgehungskreislauf nach kaudal und fast vollständigem Verschuß der oberen Hohlvene auf ca. 10 cm Länge. Die Röntgenuntersuchung des Thorax ergab einen riesigen, das vordere und mittlere Mediastinum ausfüllenden Tumor.

Im August wurde nach einer transthorakalen Punktion die Verdachtsdiagnose "malignes Thymom" gestellt, woraufhin im September eine Thorakotomie mit Teilresektion des Tumors erfolgte, der bereits in das Perikard, die großen Gefäße, den linken Lungenoberlappen und in die Schilddrüse eingewachsen war. Die Histologie ergab ein vorwiegend epitheliales Thymom.

Postoperativ wurde bis Oktober 1981 eine Bestrahlung des Mediastinalfeldes mit 50 Gy Herddosis durchgeführt, worauf eine deutliche Regression des Tumors festgestellt werden konnte. Da die Patientin rezidivierend hohe Temperaturen trotz breiter antibiotischer Abdeckung hatte, mußte Ende Oktober wegen des Verdachtes auf einen Mediastinalabszess eine kollare Mediastinotomie durchgeführt werden. Intraoperativ fanden sich nekrotische Tumormassen. Wegen des Nachweises von Pseudomonas wurde eine mehrwöchige Spülung mit H_2O_2 und Gentamycin angeschlossen.

Im November wurde eine Tumorprogredienz im vorderen Mediastinum sowie ein Perikard- und Pleuraerguß links festgestellt. Da die Temperaturen nicht absanken, wurden Pleura und Perikard punktiert sowie Tetracyclin intrapleural zur Verklebung gegeben. Im Punktat konnten weder Keime noch maligne Zellen nachgewiesen werden. Ein Absinken der Temperaturen und kurzfristiges Sistieren der Ergüsse konnte erst nach Durchführung des ersten Zyklus einer Chemotherapie nach dem COPP-Schema erreicht werden.

Bis März 1982 wurden insgesamt 4 Zyklen COPP verabreicht, wobei röntgenologisch keine Veränderung des Tumors, jedoch eine zunehmende Lungenstauung und Pleuraergüsse beidseits gesehen wurden. Im März erfolgte die erneute Spaltung eines mediastinalen Abszesses.

Ende April 1982 verstarb die Patientin an einem Herz-Kreislauf-Versagen bei konfluierter Bronchopneumonie 8 Monate nach Diagnosestellung. Bei der Sektion konnte kein Tumorgewebe nachgewiesen werden. Parathymische Syndrome traten nicht auf.

Fall 8

Bei K.F., einer 38-jährigen Frau, wurde anlässlich einer Einstellungsuntersuchung im Juni 1979 röntgenologisch ein Tumor im oberen Mediastinum festgestellt. Noch im selben Monat wurde die Teilresektion eines ca. faustgroßen, histologisch vorwiegend epithelialen Thymoms mit herdförmigen Nekrosen durchgeführt. Pleura mediastinalis links und linker Lungenoberlappen waren bereits infiltriert. Im Juli 1979 wurde eine Bestrahlung des Mediastinalfeldes mit 44 Gy Herddosis mit dem Erfolg einer kompletten Remission angeschlossen.

Regelmäßig durchgeführte Kontrolluntersuchungen erbrachten erst im Mai 1981 den Nachweis von Lungenmetastasen im linken Lungenmittelfeld und im Juli zusätzlich auch in der linken Lungenbasis sowie in Lymphknoten entlang der Arteria iliaca links. Eine zytostatische Therapie mit 9 Zyklen CHOP von Juli 1981 bis Februar 1982 führte erneut zur Vollremission.

Im März 1983 traten wieder Lungenmetastasen im linken Lungenoberfeld auf, im April zusätzlich Lymphknotenmetastasen mediastinal und links hilär und im Juni

Ergebnisse

zusätzlich intra- und subpleurale Metastasen. Von Juli bis August 1983 erfolgten drei Zyklen einer Chemotherapie nach Einhorn.

Wegen Progredienz der Lungenmetastasen unter dieser Behandlung wurde bis Dezember erneut fünfmal CHOP gegeben, was diesmal jedoch zu keiner wesentlichen Tumorreduktion führte. Im Oktober trat unter der Therapie eine Subclavia-Thrombose rechts auf.

Wegen des Verdachtes auf eine beginnende dilative Kardiomyopathie im Januar 1984 bei pathologischen systolischen Zeitintervallen und reduzierter Auswurf-fraktion des Herzens sowie Herzinsuffizienzzeichen wurde auf das COPP-Schema umgestellt, das die Patientin bis März 1984 dreimal (ab Februar wegen Polyneuropathie ohne Vincristin) erhielt. Auch darunter wurde keine wesentliche Veränderung der Metastasen gesehen.

Da bei weiteren Kontrolluntersuchungen keine Progredienz zu verzeichnen war, erhielt die Patientin über ein Jahr lang keine weitere Therapie.

Im April 1985 kam es zu einer erneuten Progression der Lungenmetastasen, wegen des langsamen Verlaufes wurde jedoch erst im November 1985 wieder mit der Behandlung, diesmal mit Mitoxantrone, Bleomycin und Vincristin, begonnen. Der Erfolg kann augenblicklich noch nicht beurteilt werden.

Bis einschließlich Dezember 1985 lebt die Patientin seit Diagnosestellung 78 Monate, parathymische Syndrome traten bisher nicht auf.

Fall 9

K.F., ein 40-jähriger Mann, litt 1978 unter Thoraxdruck links sowie unter rezidivierenden Bronchitiden. Eine Abklärung erfolgte damals nicht. Eine im Februar 1982 durchgeführte Röntgenuntersuchung des Thorax erbrachte eine Mediastinalverbreiterung, der diagnostisch nicht weiter nachgegangen wurde. Im März 1983 wurde nach einem Arbeitsunfall mit Rippenserienfraktur III bis XII links und Hämato-pneumothorax mit Lungenkontusion ein CT-Thorax angefertigt, das einen Tumor im vorderen Mediastinum zeigte.

Bei einer Thorakotomie im Mai 1983 erfolgte eine Teilresektion des Tumors, der bereits in das Perikard und den linken Lungenoberlappen eingewachsen war. Die Histologie ergab ein vorwiegend lymphozytäres Thymom. Eine postoperative Bestrahlung oder Chemotherapie lehnte der Patient zu diesem Zeitpunkt ab.

Im Dezember 1983 wurde er wegen zunehmendem Husten wieder in das Krankenhaus eingewiesen. Die Untersuchung ergab eine Progression des Mediastinaltumors sowie Lungenmetastasen im linken Oberfeld und vergrößerte Lymphknoten rechts zervikal. Eine viermalige Chemotherapie nach dem CHOP-Bleo-Schema von Dezember 1983 bis Februar 1984 brachte keine Tumorverkleinerung.

Der Patient ist im März 1984 an einem Herzversagen bei therapieresistenter Pneumonie im Rahmen einer zytostatikabedingten Immunsuppression 10 Monate nach endgültiger Diagnosestellung verstorben. Eine Sektion wurde nicht durchgeführt. Parathymische Syndrome traten nicht auf.

Ergebnisse

Fall 10

L.M.-R., eine 28-jährige Frau, bemerkte im Oktober 1980 Schmerzen im rechten Arm, retrosternalen Druck und eine Halsschwellung. Bei der Röntgenuntersuchung des Thorax im Dezember 1980 wurde eine Mediastinalverbreiterung festgestellt. Das CT-Thorax im Januar 1981 ergab einen inhomogenen Tumor im vorderen und mittleren Mediastinum von 5 cm Durchmesser mit Verdacht auf Infiltration der rechten paravertebralen Rippen im mittleren Thoraxanteil.

Noch im selben Monat wurde eine Teilresektion des Tumors, der in den rechten Lungenoberlappen, das Perikard und die Vena anonyma eingewachsen war, durchgeführt. Die Histologie ergab ein undifferenziertes, lymphozytenarmes, spindelzelliges Thymom. Die anschließende Bestrahlung des Mediastinalfeldes mit 50 Gy Herddosis von Februar bis März 1981 führte zu einer Partialremission.

Im April 1981 wurde im CT eine langsame Progredienz der Lungenmetastasen in beiden Unterfeldern gesehen, zusätzlich fanden sich Lebermetastasen und Nierentumoren rechts. Der Pleuraerguß rechts, der seit der Operation bestand, nahm ebenfalls an Größe zu. Von April bis August 1981 wurde die Patientin mit 6 Zyklen einer Chemotherapie nach dem CHOP-Schema behandelt, worunter es aber zu einer weiteren Größenzunahme des Mediastinaltumors und der pulmonalen Metastasen sowie zum Auftreten von Osteolysen der VI. bis VIII. Rippe kam.

Von August bis September 1981 unterzog sich die Patientin einer Frischzellentherapie. In dieser Zeit kam es zu einer rapiden Progression, so daß die Patientin im September 1981 mit einem beginnenden Querschnitt bei intraspinalen Metastasen von BWK 7 bis 10 wieder stationär eingewiesen wurde.

Eine Bestrahlung der BWS mit 30 Gy Herddosis von September bis Oktober 1981 führte zu einer fast vollständigen Rückbildung der Querschnittssymptomatik, es bestand lediglich noch eine leichte Parese des linken Beines. Die zweimalige Gabe von je 150 mg Cisplatin im Oktober und November 1981 brachte jedoch keinen Stillstand des Tumorstwachstums.

Im November 1981 trat eine Makrohämaturie bei vollständiger metastatischer Durchsetzung der rechten Niere und Befall des mittleren und unteren Drittels der linken Niere auf. Zusätzlich wurden Nebennierenfiliae und ein Einbruch der Tumormassen in die Vena cava superior und inferior mit Thrombosierung festgestellt. Lungen- und Lebermetastasen waren ebenfalls weiter progredient.

Im Dezember 1981 wurde der Versuch einer Chemotherapie mit Holoxan und Cisplatin unternommen, der jedoch nach zwei Tagen wegen akuter Zunahme der oberen Einflußstauung abgebrochen werden mußte. Eine Thrombosierung in Verbindung mit Cisplatin wurde diskutiert.

Anfang Februar 1982 verstarb die Patientin an Herz-Kreislauf-Versagen, 13 Monate nach Diagnosestellung. Bei der Sektion fand sich eine diffuse Metastasierung in Lunge, Leber, Nieren, Nebennieren und Lymphknoten. Parathymische Syndrome sind nicht aufgetreten.

Fall 11

M.Th., eine 39 Jahre alte Patientin, fühlte sich seit Februar 1981 abgeschlagen, seit April 1981 hatte sie Schulterschmerzen und das Gefühl, als ob der Halsumfang zunähme. Röntgenaufnahmen des Thorax und ein CT-Thorax im April zeigten einen ausgedehnten Tumor im vorderen, mittleren und hinteren Mediastinum mit Ummauerung von

Ergebnisse

Aorta ascendens, descendes sowie der Vena cava superior.

Im Mai 1981 erfolgte eine Teilresektion des Tumors, der histologisch als lymphoepitheliales Thymom beschrieben wurde. Die anschließende Bestrahlung des Mediastinalfeldes mit 50 Gy Herddosis von Juni bis August 1981 führte zu einer vollständigen Rückbildung des Tumors.

Bei einer Kontrolluntersuchung im November 1981 wurden Lungenmetastasen beidseits gefunden sowie der Verdacht auf Metastasen in der Leber und in retrocavalen Lymphknoten geäußert. Eine daraufhin durchgeführte viermalige Chemotherapie nach dem CHOP-Schema von Dezember 1981 bis Februar 1982 erbrachte keine Befundänderung, weshalb von Februar 1982 bis Juni 1982 auf eine Kombination von Holoxan und Cisplatin umgestellt wurde, die die Patientin dreimal erhielt (beim zweiten und dritten Mal wegen Knochenmarkdepression nur zu 75 %). Unter dieser Therapie kam es zu einer Progredienz mit Metastasen im Pankreas-kopfbereich und medullärem Befall von BWK 11 bis 12, außerdem trat eine Subclaviathrombose links auf.

Von Juli bis August 1982 wurde die Wirbelsäule von BWK 10 bis LWK 1 mit 30 Gy Herddosis bestrahlt. Nach einmaliger Therapie mit Hochdosis-Cis-Platin im August 1982 wurde die Patientin wegen des Auftretens einer Sternummetastase von September bis Dezember 1982 dreimal mit COPP behandelt, was ebenfalls keine Befundänderung erbrachte.

Unter einer anschließenden viermaligen Zytostase nach dem ABVD-Schema von Januar bis Juli 1983 kam es zu einer erneuten Progression mit intrapulmonalen und pleura-ständigen Metastasen. Kurz vor der geplanten stationären Wiederaufnahme ist die Patientin Anfang August 1983 - 27 Monate nach Diagnosestellung - gestorben. Eine Sektion wurde nicht durchgeführt. Parathymische Syndrome sind nicht aufgetreten.

Fall 12

O.M., ein 20-jähriger Mann, litt seit März 1980 an Husten und Dyspnoe, außerdem bestanden Zyanose und eine obere Einflußstauung. Röntgenuntersuchungen des Thorax im April 1980 zeigten einen Mediastinaltumor, der im Mai 1980 nur teilweise reseziert werden konnte, da er bereits in die großen Gefäße und das Perikard eingewachsen war. Die Histologie ergab ein gering differenziertes, vorwiegend epitheliales Thymom.

Von Juni bis Juli 1980 erfolgte eine Bestrahlung des Mediastinalfeldes mit 50 Gy sowie supraclaviculär mit 34 Gy Herddosis, die zu einer vollständigen Rückbildung des Tumors führte. Eine Kontrolluntersuchung im September 1980 war unauffällig.

Im November 1980 fanden sich vergrößerte Lymphknoten links zervikal, paraaortal, im Bereich des Magens sowie eine Raumforderung im Bereich der rechten Niere mit Harnabflußbehinderung. Eine daraufhin durchgeführte Chemotherapie mit 5 Zyklen nach dem CHOP-Schema von November bis Februar 1981 führte zu einer deutlichen Verkleinerung der Raumforderung im Bereich der rechten Niere sowie zur Rückbildung der vergrößerten Lymphknoten.

Im März 1981 wurde der Patient mit massiven Kopfschmerzen und einer Abduzensparese links bei dringendem Verdacht auf eine Meningeosis carcinomatosa wieder stationär aufgenommen. Es erfolgten intrathekale Methotrexat-, Alexan- und Urbason-Gaben sowie eine Therapie mit Dekadron i.m., eine Schädelbestrahlung mußte nach insgesamt 4 Gy Herddosis Anfang April 1981 wegen Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten abgebrochen werden. Es kam zu einer hoch fieberhaften Pneumonie mit Tachykardie sowie einer Zunahme der neurologischen Symptomatik mit fehlenden Achilles- und Patellarsehnenreflexen, Par-

Ergebnisse

ästhesien an beiden Beinen und einer Facialisparesie links.

Ende April 1981 ist der Patient 11 Monate nach Diagnosestellung an Herz-Kreislauf-Versagen bei Bronchopneumonie und interstitieller Pneumonie gestorben. Bei der Sektion fand sich lediglich ein ca. pflaumengroßer Tumor im Mediastinum. Parathymische Syndrome sind nicht aufgetreten.

Fall 13

P.G., eine 26-jährige Frau, hatte seit März 1981 rezidivierend stechende Schmerzen im linken Brustkorb. Eine im Juni 1981 durchgeführte Röntgenuntersuchung des Thorax ergab keinen pathologischen Befund. Zunehmende Schmerzen links thorakal mit Ausstrahlung in die linke Halsseite, Husten, Dyspnoe sowie die Auskultation eines systolischen Herzgeräusches führten schließlich zu einer erneuten röntgenologischen Abklärung, bei der eine Mediastinalverbreiterung mit Invasion des Aortenbogens, der Vena cava, des Perikards und multiple Lungenmetastasen beidseits festgestellt wurden.

Eine anschließend durchgeführte Broncho- und Mediastinoskopie zeigte eine fragliche Einengung der Trachea von ventral und große, bläulich-livide Lymphknoten rechts paraaortal. Die histologische Untersuchung eines exzidierten Lymphknotens ergab die Diagnose eines vorwiegend epithelialen Thymoms.

Unter einer Chemotherapie nach dem CHOP-Schema, die von Oktober 1981 bis Februar 1982 sechsmal durchgeführt wurde, kam es zu einer vollständigen Rückbildung des Mediastinaltumors und der Metastasen. Eine Kontrolluntersuchung im März 1982 zeigte keinen pathologischen Befund.

Die empfohlene Bestrahlung des Mediastinums wollte die

Patientin nach ihrer Rückkehr in ihr Heimatland Jugoslawien durchführen lassen. Über den früheren Hausarzt der Patientin konnte in Erfahrung gebracht werden, daß es in der Folge zu einem Rezidiv gekommen ist und sich die Patientin erst daraufhin in Belgrad einer lokalen Bestrahlung unterzogen hat. Sie ist im Jahr 1983 gestorben, der genaue Zeitpunkt und nähere Umstände sind nicht bekannt. Parathymische Syndrome sind bis einschließlich März 1982 nicht aufgetreten.

Fall 14

Sch.H., eine 28-jährige Patientin, bemerkte im Januar 1985 - vier Tage nach der Geburt ihres zweiten Kindes - stechende Brustschmerzen. Im März 1985 kam es zu einer Schmerzverstärkung retrosternal mit Ausstrahlung in die rechte Schulter und den Rücken, weshalb sie über die Nothilfe stationär aufgenommen wurde. Im Röntgen-Thorax sah man eine bogige Ausladung der thorakalen Aorta links, so daß der Verdacht auf ein Aortenaneurysma bestand. Ein CT-Thorax ergab den Befund eines großen Tumors im vorderen Mediastinum mit über 8 cm Durchmesser. Im April konnte der Tumor nur teilweise reseziert werden, da er bereits in das Perikard, den rechten Ventrikel und den linken Lungenoberlappen eingewachsen war. Die Histologie ergab ein lymphoepitheliales Thymom.

Unter der anschließenden Chemotherapie nach dem BAPP-Schema, das von Mai bis August 1985 viermal durchgeführt wurde, kam es zu einem Tumorwachstum mit Verdrängung der Schilddrüse. Von September bis Oktober wurde eine Bestrahlung des Mediastinums und der supraclaviculären Felder mit 30 Gy bzw. 20 Gy Herddosis angeschlossen mit dem Erfolg einer Tumorverkleinerung.

Ein CT des Oberbauches, des Thorax und des Halses im

Ergebnisse

November 1985 ergab eine erneute Größenzunahme des Mediastinaltumors mit Infiltration des Perikards, Ummauerung der großen Gefäße und vergrößerte abdominale Lymphknoten, im Sonogramm zeigten sich peripankreatische Lymphome.

Von November bis Dezember 1985 wurden zwei Zyklen nach dem COPP-Schema verabreicht, die eine deutliche Besserung des Allgemeinzustandes der Patientin, jedoch keine wesentliche Größenveränderung des Tumors, zur Folge hatten.

Seit Diagnosestellung lebt die Patientin bis Dezember 1985 acht Monate, allerdings mit infauster Prognose. Parathymische Syndrome sind bisher nicht aufgetreten.

Fall 15

Sch.R., eine 37-jährige Patientin, fühlte sich seit Juli 1983 müde und abgeschlagen, im September wurde sie wegen uncharakteristischer Beschwerden bei aufgetriebenem Bauch appendektomiert. Es fand sich lediglich eine entzündliche Flüssigkeit im Bauchraum, postoperativ trat keine Besserung der Symptome ein. Seit Oktober 1983 litt die Patientin unter Husten, im Dezember bemerkte sie eine Halsschwellung. Eine vom Hausarzt veranlasste Röntgenuntersuchung des Thorax im Februar 1984 zeigte eine Mediastinalverbreiterung. Ende Februar mußte die Patientin wegen starker Atemnot stationär aufgenommen und not-intubiert werden.

Bei einer Thorakotomie konnte lediglich eine Teilresektion des Tumors vorgenommen werden, da er bereits das Perikard, die Lunge, die großen Gefäße und die Schilddrüse infiltriert hatte. Der Tumor wurde histologisch als lymphozytenreiches Thymom beschrieben.

Unter der anschließenden Bestrahlung des Mediastinums und der Supraclavicularfelder von Februar bis März 1984 mit 50 bzw. 56 Gy Herddosis kam es zu einem Rückgang der Raumforderung im vorderen Mediastinum. Von April bis August 1984 wurden 4 Zyklen nach dem COPP-Schema verabreicht. Unter dieser Therapie kam es zu einem Tumorwachstum, weshalb bis September 1984 die zweimalige Gabe von Zytostatika nach dem CHOP-Bleo-Schema erfolgte. Auch darunter wurde eine Progression mit Metastasen im linken Lungenmittel- und -oberfeld gesehen.

Nach einmaliger Durchführung einer Therapie mit CEP im Oktober 1984 wurde die Patientin wegen der infausten Prognose im November 1984 in häusliche Pflege entlassen, wo sie kurz darauf - 9 Monate nach Diagnosestellung - verstorben ist. Parathymische Syndrome traten nicht auf.

Fall 16

Sch.W., ein 39 Jahre alter Mann, bemerkte im Januar 1980 beim Blick in den Spiegel zufällig eine Halsschwellung rechts. Nach einer Feinnadelbiopsie aus einem Lymphknoten rechts wurde histologisch ein kleinzelliges Karzinom diagnostiziert. Röntgenuntersuchungen des Thorax zeigten einen doppelt faustgroßen Tumor im vorderen Mediastinum.

Im Februar 1980 konnte nur eine Teilresektion des Tumors vorgenommen werden, da er bereits in die Brustwand, das Perikard, die großen Gefäße sowie in die linke Lunge eingewachsen war. Jetzt ergab die Histologie eindeutig ein vorwiegend epitheliales Thymom. Eine Bestrahlung des Mediastinalfeldes mit 60 Gy und des rechten Supraclavicularfeldes mit 50 Gy Herddosis bis März 1980 führte zu einem wesentlichen Rückgang des Mediastinaltumors.

Im April wurden diffuse Skelettmetastasen im 9. und 12.

Ergebnisse

Brustwirbelkörper, Kreuzbein und mehreren Rippen rechts festgestellt, weshalb von April bis Mai 1980 eine Bestrahlung der mittleren BWS, der LWS sowie des Kreuzbeines mit 60 Gy Herddosis erfolgte. Unter einer anschließenden modifizierten Chemotherapie nach De Vita (COPP), die von Juni bis August zweimal gegeben wurde, kam es zu einer weiteren Progression mit Befall mehrerer Lendenwirbelkörper, des Beckens, beider Oberschenkelknochen, des Knochenmarks sowie supraclaviculärer Lymphknoten links.

Auch unter dem ABVD-Schema, das von August bis Dezember 1980 fünfmal mit Dosisreduzierung auf jeweils 75% wegen der vorhergegangenen Bestrahlung und Chemotherapie durchgeführt wurde, kam es zu einem Fortschreiten der Erkrankung mit Vergrößerung der Osteolysen. Lediglich der Knochenmarkbefall war rückläufig.

Im Januar 1981 wurde wegen des Verdachtes auf ein Zweitmalignom operativ ein Lymphknoten links zervikal entfernt, der histologisch wiederum als Metastase eines Thymoms beschrieben wurde. Die Untersuchung eines weiteren Lymphknotens der linken Halsseite im Februar 1981 kam zum selben Ergebnis. Nachdem sich allmählich ein inkompletter Querschnitt in Höhe LWK 5 infolge der Wirbelsäulenmetastasierung ausbildete, wurde ein Therapieversuch mit Cisplatin und Holoxan unternommen, der jedoch am dritten Tag wegen starker Nebenwirkungen in Form von generalisierten Krämpfen abgebrochen werden mußte. Der Patient erholte sich rasch, Hirnnervenausfälle oder intrakranielle Drucksteigerungen wurden nicht beobachtet.

Nach der Gabe von zwei Zyklen nach dem CHOP-Schema entwickelten sich im März 1981 computertomographisch nachgewiesene Gehirnmetastasen, die sich unter anderem in Persönlichkeitsveränderungen, undulierenden Bewußtseinsstörungen mit zeitlicher und örtlicher Desorientiertheit

und zunehmenden Kopfschmerzen manifestierten. Gleichzeitig nahm die Querschnittssymptomatik zu.

Im April wurde erneut ein Versuch mit ABVD unternommen. Im Mai 1981 ist der Patient im Koma bei generalisierten Krämpfen und Hirndrucksteigerung verstorben. Eine Sektion wurde nicht durchgeführt. Die Überlebenszeit seit Diagnosestellung betrug 16 Monate. Parathymische Syndrome sind nicht aufgetreten.

Fall 17

St. K., eine 43-jährige Patientin, spürte im August 1983 stechende Schmerzen in der linken Schulter. Im Oktober traten Schluckstörungen, Atemnot und Heiserkeit auf, weshalb diagnostische Maßnahmen eingeleitet wurden. Röntgenaufnahmen und ein CT des Thorax zeigten einen Mediastinaltumor links retrosternal von 7 mal 5 cm Größe, im Skelettszintigramm fand sich eine Anreicherung der 5. Rippe rechts. Die HNO-ärztliche Untersuchung ergab eine komplette Rekurrensparese rechts.

Bei der anschließend durchgeführten Teilresektion des Tumors im November 1983 sah man, daß Aortenbogen, Perikard, linker Lungenoberlappen sowie der Nervus phrenicus bereits infiltriert waren. Der Tumor wurde histologisch als gering differenziertes, epitheliales Thymom klassifiziert.

Von Dezember 1983 bis März 1984 wurde die Patientin mit sechs Zyklen einer Chemotherapie nach dem CHOP-Bleo-Schema behandelt, worunter es zu einer vollständigen Rückbildung des Tumors kam.

Eine adjuvante Bestrahlung des Mediastinalfeldes mit 46 Gy und beider Supraclavicularfelder mit 40 Gy Herddosis im

Ergebnisse

Mai 1984 hatte ein Jahr später eine Strahlenpneumonitis zur Folge.

Die Patientin ist bis einschließlich Dezember 1985 in Vollremission. Die Überlebenszeit beträgt seit Diagnosestellung bisher 25 Monate. Der Titer der Acetylcholinantikörper ist seit der ersten Untersuchung im Dezember 1983 mit 0,42 nmol/l grenzwertig, Symptome, die für eine Myasthenia gravis sprechen würden, traten jedoch bislang nicht auf.

Fall 18

W. K., eine 43 Jahre alte Patientin, bemerkte im August 1980 erstmalig ein Engegefühl im Hals, Schluckbeschwerden und eine leichte Dyspnoe. Eine Subclaviathrombose links im November 1980, starke Dyspnoe und retrosternale Schmerzen im Dezember 1980 führten schließlich zur Einweisung in das Krankenhaus, wo in Röntgenaufnahmen und im CT des Thorax ein Tumor im vorderen Mediastinum mit Ummauerung der großen Gefäße diagnostiziert wurde.

Bei der anschließenden Teilresektion des Tumors, der sich histologisch als lymphoepitheliales Thymom erwies, wurde die Infiltration beider Lungenoberlappen, der Pleura sowie des Perikards festgestellt. Von Januar bis Februar 1981 erfolgte eine Bestrahlung des Mediastinalfeldes mit 50 Gy Herddosis, die zu einer deutlichen Tumorverkleinerung führte.

Gegen Ende der Strahlentherapie entwickelte die Patientin zunehmende Müdigkeit und Übelkeit, außerdem trat ein leichter Ikterus auf. Im März wurde eine akute Non-A-Non-B-Hepatitis, wohl als Folge einer Bluttransfusion im Rahmen der Thorakotomie, diagnostiziert. Aus diesem Grunde konnte mit der anschließend geplanten Chemotherapie erst Ende April 1981 begonnen werden, obwohl die histologische

Untersuchung eines zervikalen Lymphknotens rechts im März 1981 eine Metastase des Thymoms mit ausgedehnten Nekrosen ergab.

Unter 5 Zyklen CHOP bis September 1981 kam es zu einer Tumorprogression mit Auftreten einer Meningeosis carcinomatosa im Juli 1981, die mit 18-maligen intrathekalen Gaben von Alexan, Methotrexat und Prednison sowie einer Schädelbestrahlung mit insgesamt 10 Gy Herddosis erfolgreich behandelt wurde.

Etwa eine Woche nach dem fünften zytostatischen Therapiestoß im September 1981 entwickelte die Patientin zu Hause hohes Fieber. Einen Tag nach stationärer Wiederaufnahme verstarb sie trotz systemischer Antibiotikatherapie an einem Herzversagen bei Bronchopneumonie.

Bei der Sektion bestätigte sich die Progression des Tumors mit Infiltration beider Lungenflügel und der supraclaviculären Lymphknoten links. Die Meningen waren unauffällig. Die Überlebenszeit seit Diagnosestellung betrug 10 Monate, parathymische Syndrome sind nicht aufgetreten.

Fall 19

W.E., eine 43-jährige Patientin, litt seit Juli 1977 rezidivierend an retrosternalem Engegefühl und Reizhusten mit Auswurf. Bei einer Röntgenuntersuchung des Thorax, die erst im Juni 1978 erfolgte, wurde ein riesiger Tumor im Mediastinum gesehen (siehe Abbildung 1). Die anschließend durchgeführte laterale Mediastinoskopie zeigte einen Einbruch des Tumors in Rippenknorpel und Lunge rechts. Die histologische Untersuchung des im Juli 1978 exzidierten Materials ergab ein spindelzelliges Thymom. Von Juli bis September 1978 wurde eine Bestrahlung des Mediastinums mit 25 Gy Herddosis angeschlossen, unter der es zu einer

Ergebnisse

vollständigen Rückbildung des Thymoms kam.

Im Januar 1979 traten multiple Rundherde in beiden Lungen sowie eine Osteolyse der 9. Rippe links dorsal auf (siehe Abbildungen 2 und 3), weshalb von Februar 1979 bis November 1981 eine Chemotherapie mit insgesamt 19 Zyklen COP verabreicht wurde (die letzten 9 Zyklen ohne Vincristin), die zur vollständigen Rückbildung der Metastasen führte (siehe Abbildungen 4 und 5).

Die Patientin ist bis einschließlich Dezember 1985, 89 Monate seit Diagnosestellung, in Vollremission. Parathymische Syndrome traten bisher nicht auf.

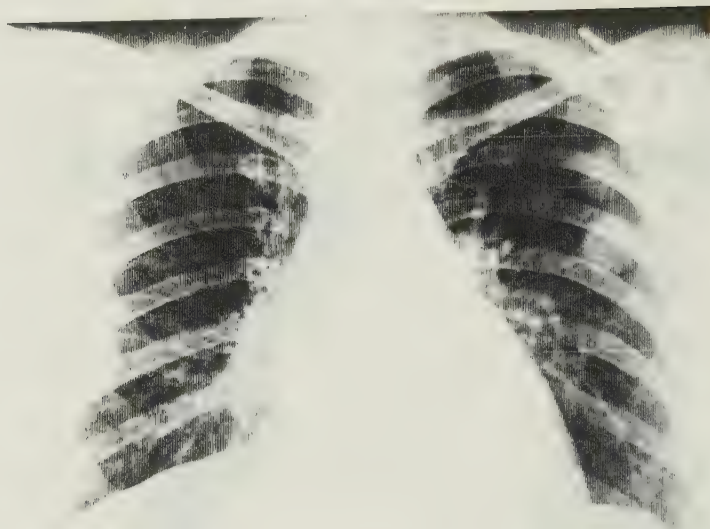
Abbildungen

Abbildung 1: Röntgen-Thorax Juni 1978, Mediastinaltumor:



Ergebnisse

Abbildung 2: Röntgen-Thorax Januar 1979,
Rundherde in beiden Lungen:

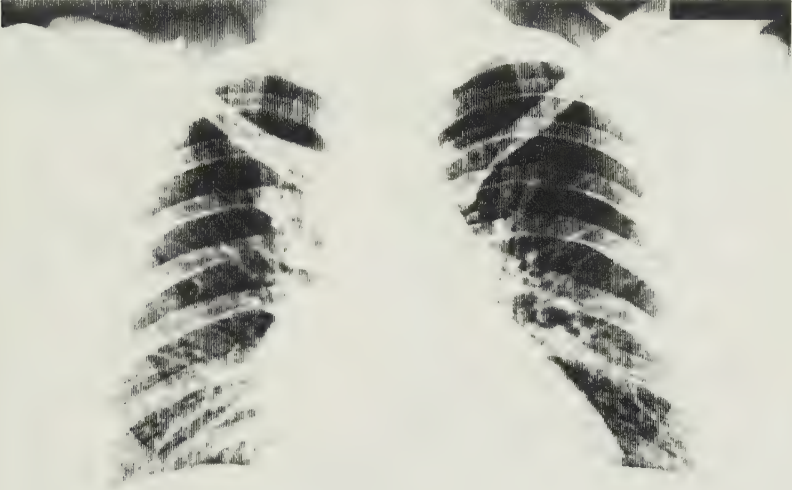


3 10179

Abbildung 3: Osteolyse der 9. Rippe links dorsal:



Abbildung 4: Röntgen-Thorax Mai 1980, Vollremission:



280580

Abbildung 5: Knöcherner Durchbauung der 9. Rippe:



Ergebnisse

Tabellarische Zusammenfassung der Fallbeschreibungen:

Pat Nr.	Operat. Therapie Histolog	Tumoraus- dehnung	Postoperat. Therapie	Rezidiv	Rezidivthe- rapie	Ergeb- nis	OLZ Mo.
01	03/85: Teilre- sektion epithel.	große Gefäße	03/85-06/85: CHOP-Bleo x4 --> CR 07/85-09/85: RT 50 Gy med 55 Gy scl	-	-	12/85: NED	09+
02	04/82: LK- Biopsie lympho- epithel.	Perikard Trachea gr.Gefäße Lunge LK scl li	04/82-05/82: RT 37,5 Gy med --> PR 06/82-02/83: COPP x4 --> CR	-	-	12/85: NED	44+
03	08/82: Teilre- sektion epithel.	Perikard gr.Gefäße Lunge Pleura	09/82-12/82: CHOP x4 --> NC	01/83: Progr.des med Tumors gr.Gefäße Herz, LK scl Dünndarm	02/83: RT 3 Gy med	02/83: Tod	7
04	06/83: Biopsie spindel- zellig	gr.Gefäße Lunge	07/83-09/83: COPP x1 und Einhorn x1 im Wechsel --> NR	09/83: Progr.des med Tumors 11/83: Progr.des med Tumors	09/83: CHOP x 1/2 ->Leukopenie 11/83: RT 20 Gy med --> NC	12/83: Tod	6
05	10/79: Biopsie lympho- epithel.	Perikard gr.Gefäße Lunge Pleura LK hilär	06/80-12/80: COPP x 2 1/2 --> PR	02/81: Progr.des med Tumors	04/81-01/82: COPP x2 --> PR	03/83: Tod	30
06	03/80: Teilre- sektion lympho- epithel.	Perikard gr.Gefäße Schil- drüse LK retro- claviculär bds	04/80-06/80: RT 49,5 Gy med --> CR	11/82: vorderes Mediastinum	01/83-10/83: COPP x4 und Einhorn x4 im Wechsel --> CR	12/85: NED	69+
07	08/81: Biopsie 09/81: Teilre- sektion epithel.	Perikard gr.Gefäße Lunge Schil- drüse	09/81-10/81: RT 50 Gy med --> PR	11/81: vorderes Mediastinum Perikard Pleura li	12/81-03/82: COPP x4 --> CR	04/82: Tod	08

Pat Nr.	Operat. Therapie Histolog	Tumoraus- dehnung	Postoperat. Therapie	Rezidiv	Rezidivthe- rapie	Ergeb- nis	OLZ Mo.
08	06/79: Teilre- sektion epithel.	Pleura Lunge li	07/79: RT 44 Gy med --> CR	05/81: Lunge li LK abd li 03/83: Lunge li 04/83: LK med+hilär 06/83: Pleura 04/85: Progr. der Lungen- metastasen	07/81-02/82: CHOP x9 --> CR 06/83-08/83: Einhorn x3 --> NR 08/83-12/83: CHOP x5 --> NC 01/84-03/84: COPP x3 --> PR 11/85-12/85: Mitoxantrone Bleomycin Vincristin x2 --> ?	12/85: ED	78+
09	05/83: Biopsie lympho- zytär	Perikard gr.Gefäße Lunge	abgelehnt	12/83: Progr.des med Tumors Lunge LK scl re	12/83-02/84: CHOP-Bleo x4 --> NC	03/84: Tod	10
10	01/81: Teilre- sektion spindel- zellig	Perikard gr.Gefäße Lunge	02/81-03/81: RT 50 Gy med --> PR	04/81: Lunge, Leber Niere re 08/81: Progr. des med Tumors Lunge, Rippen 09/81: BWS 11/81: Niere bds Nebennieren V. cava sup und inf, Leber, Lunge	04/81-08/81: CHOP x6 --> NR 08/81-09/81: Frischzellen --> NR 09/81-10/81: RT 30 Gy BWS 10/81-11/81: HD-Cisplatin x2 --> NR 12/81: Holoxan/Cis- platin x 1/2	02/82: Tod	13

Ergebnisse

Pat Nr.	Operat. Therapie	Tumoraus- dehnung	Postoperat. Therapie	Rezidiv	Rezidivthe- rapie	Ergeb- nis	OLZ Mo.
	Histolog						
11	05/81: Teilre- sektion lympho- epithel.	Perikard gr.Gefäße Lunge Pleura	06/81-08/81: RT 50 Gy med --> PR	11/81: Lunge, Leber 07/82: Pankreas BWS, LWS 08/82: Sternum 06/83: Lunge Pleura	12/81-02/82: CHOP x4 --> NC 03/82-06/82: Holoxan/Cis- platin x3 --> NR 07/82-08/82: RT 30 Gy BWS LWS HD-Cisplatin x1 --> NR 09/82-12/82: COPP x3 --> NC 01/83-07/83: ABVD x4 --> NR	08/83: Tod	27
12	05/80: Teilre- sektion epithel.	Perikard gr.Gefäße	06/80-07/80: RT 50 Gy med 34 Gy scl --> CR	11/80: LK scl li paraaortal abdominal Niere re 03/81: Gehirn	11/80-02/81: CHOP x5 --> PR 03/81: RT 4 Gy Schädel MTX, Alexan, Urbason intrathekal	04/81: Tod	11
13	10/81: LK- Biopsie epithel.	Perikard gr.Gefäße Lunge LK med	10/81-02/82: CHOP x6 --> CR	Zeitpunkt und Lokalisation unbekannt	RT	1983: Tod	ca. 20
14	04/85: Teilre- sektion lympho- epithel.	Perikard Lunge, re Ventrikel	05/85-08/85: BAPP x4 --> PR	09/85: Schilddrüse LK scl li 11/85: Progr.des med Tumors Perikard LK abdom.	09/85-10/85: RT 30 Gy med 20 Gy scl --> PR 11/85-12/85: COPP x2 --> NC	12/85: ED	08+

Pat Nr.	Operat. Therapie Histolog	Tumoraus- dehnung	Postoperat. Therapie	Rezidiv	Rezidivthe- rapie	Ergeb- nis	OLZ Mo.
15	02/84: Teilre- sektion lympho- zytär	Perikard gr.Gefäße Lunge Schild- drüse	02/84-03/84: RT 50 Gy med 56 Gy scl --> PR	08/84: Progr.des med Tumors 09/84: Lunge	04/84-08/84: COPP x4 --> NR 08/84-09/84: CHOP-Bleo x2 --> NR 10/84: CEP x1	11/84: Tod	09
16	01/80: Fein- nadel- biopsie aus LK 02/80: Teilre- sektion epithel.	Perikard gr.Gefäße Lunge Brustwand LK scl re N.phreni- cus bds	02/80-03/80: RT 60 Gy med 50 Gy scl re --> PR	04/80: BWS, LWS Os sacrum Rippen re 08/80: LWS, Becken Femur bds Knochenmark LK scl li 01/81: Progr. der Osteolysen 03/81: Gehirn	04/80-05/80: RT 50 Gy BWS LWS, Os sac --> PR 06/80-08/80: COPP x2 --> NR 08/80-12/80: ABVD x5 --> NR 02/81: Holoxan/Cis- platin x 1 --> NR 03/81: CHOP x2 --> NR 04/81: ABVD x1	05/81: Tod	16
17	11/83: Teilre- sektion epithel.	Perikard gr.Gefäße Lunge N.phreni- cus und recurrens	12/83-03/84: CHOP-Bleo x6 --> CR 08/84: RT 46 Gy med 40 Gy scl	-	-	12/85: NED	25+
18	12/80: Teilre- sektion lympho- epithel.	Perikard Lunge Pleura	01/81-03/81: RT 50 Gy med --> PR	03/81: LK scl re 07/81: Progr. des med Tumors Gehirn LK scl li	04/81-09/81: CHOP x5 --> NR 07/81: RT 10 Gy Schädel MTX, Alexan Prednis. x18	10/81: Tod	10
19	07/78: Biopsie spindel- zellig	Lunge Rippen- knorpel	07/78-09/78: RT 25 Gy med --> CR	01/79: Lunge, Rippe	02/79-11/80: COP x 19 --> CR	12/85: NED	89+

D I S K U S S I O N

Allgemeines

Das Thymom ist eine seltene Geschwulst, die gewöhnlich langsam wächst und benachbarte Organe durch direktes Wachstum infiltriert (55).

Das in der Literatur angegebene durchschnittliche Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung eines Thymoms liegt zwischen 36 und 60 Jahren, beide Geschlechter sind in etwa gleich häufig betroffen.

In dieser Untersuchung betrug das durchschnittliche Erkrankungsalter 36,2 Jahre mit einer Schwankungsbreite von 20 bis 69 Jahren. Dabei fällt auf, daß sowohl das Alter der jüngsten bzw. ältesten Frau mit 24 bzw. 69 Jahren deutlich über dem des entsprechenden Mannes mit 20 bzw. 45 Jahren liegt, und daß das Durchschnittsalter der Frauen mit 38,4 Jahren gegenüber dem der Männer mit 30,0 Jahren wesentlich höher ist. Dabei sind die Frauen im Gegensatz zu praktisch allen anderen Untersuchungen mit 14 gegenüber 5 Männern weit in der Überzahl.

Verbindliche Schlußfolgerungen können hieraus wegen der geringen Patientenzahl nicht gezogen werden, zumal es sich hier ausschließlich um Patienten mit malignem Thymom handelt. Möglicherweise sind Frauen häufiger als Männer von invasiven, metastasierten Thymomen betroffen und zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Durchschnitt älter.

Von allen ursprünglich erfaßten Patienten war kein einziger jünger als 20 Jahre, was die Seltenheit dieser Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen bestätigt.

Der Anteil der malignen Thymome wird in der Literatur mit 27,5 bis 67 % aller Thymustumoren angegeben. In unserer Untersuchung lag bei allen 19 Patienten ein invasives Wachstum vor, was jedoch durch die Selektion der Patienten, die nach München-Großhadern überwiesen werden, begründet sein kann.

Die Häufigkeit der verschiedenen histologischen Typen bei malignen Thymomen ist in der Literatur angegeben mit

- epithelial:	40 %
- lymphoepithelial:	38 %
- lymphozytär:	22 %.

In dieser Untersuchung waren die epithelialen inclusive der spindelzelligen Thymome, die nach Otto (60) als Variante der epithelialen gelten, mit 11/19, d.h. 58% am häufigsten vertreten, gefolgt von den lymphoepithelialen Thymomen mit 6/19 = 32% und den lymphozytären Thymomen mit 2/19 = 11%.

Dieses Ergebnis deckt sich im wesentlichen auch mit den Ergebnissen von Le Golvan und Abell (43) und Sawyers und Forster (68), die ein invasives Wachstum am häufigsten bei epithelialen und gemischtzelligen Thymomen beschreiben.

Bei allen 19 Patienten lag zum Zeitpunkt der Diagnosestellung das klinische Stadium III nach Bergh et al. (4) vor. Somit stellt die vorliegende Arbeit eine der größten Untersuchungen über die Behandlung von malignen Thymomen, die bereits makroskopisch Nachbarorgane infiltriert bzw. Metastasen gesetzt haben, dar.

Diskussion

Bei 10 der 19 Patienten wurden Fernmetastasen diagnostiziert, was mit 53% auch im Vergleich zu den Angaben in der neueren Literatur (maximal 37,5%, Arriagada) einen ungewöhnlich hohen Anteil darstellt. Vermutlich ist dies zum Teil auf die in den letzten Jahren erheblich verbesserten diagnostischen Möglichkeiten - insbesondere durch die Computertomographie - zurückzuführen.

Lokalisation und Häufigkeit von extrathorakalen Metastasen stellen sich folgendermaßen dar:

Lokalis.	Leber	Skelett	ZNS	Lymphknoten	andere	
				Abdomen	cervical	Organe

andere Autoren (siehe Einleitung):						
Summe	17/52	15/52	10/52	8/52	7/52	10/52
Prozent	33%	29%	19%	15%	13%	19%

unsere *)						
Ergebnisse	2/11	4/11	3/11	4/11	7/11	5/11
Prozent	18%	36%	27%	36%	63%	45%

gesamt	19/63	19/63	13/63	12/63	14/63	15/63
Prozent	30%	30%	21%	19%	22%	24%

*) Es wurden nur die 11 Patienten berücksichtigt, bei denen Fernmetastasen nachgewiesen werden konnten.

Nach Batata et al. (3) ist das Auftreten von Fernmetastasen bei epithelialen Thymomen am häufigsten, was sich in dieser Untersuchung allerdings nicht bestätigte:

In unserem Patientengut kam es bei vier von sechs Patienten mit lymphoepitheliale Thymom (=67%) zum Auftreten von Fernmetastasen, bei den epithelialen und lymphozytären Thymomen waren es mit fünf von zehn bzw.

einem von zwei Patienten jeweils 50 %. Aufgrund der niedrigen Patientenzahl kann dieses Ergebnis jedoch nicht verallgemeinert werden.

Nur bei einem unserer Patienten wurde das Thymom bei einer Routineuntersuchung festgestellt, bei den anderen führten folgende Symptome zur Diagnosestellung:

Symptom	Anzahl der Patienten
Thoraxschmerz, retrosternaler Druck	12/19 = 63%
Dyspnoe	9/19 = 47%
Husten	8/19 = 42%
Obere Einflußstauung	5/19 = 26%
Allgemeinsymptome	5/19 = 26%
Halsschwellung	4/19 = 21%
Andere Symptome	7/19 = 37%
Keine Symptome	1/19 = 5%

Bei keinem unserer 19 Patienten konnte präoperativ eine Myasthenia Gravis diagnostiziert werden. Postoperativ fanden sich lediglich bei einer Patientin grenzwertige Titer von Acetylcholinantikörpern im Serum, jedoch ohne entsprechende Symptome.

Eine mögliche Ursache für diese Tatsache könnte darin gesehen werden, daß lymphozytäre Thymome, bei denen eine Myasthenie nach Lattes (41) und Lindner et al. (46) am häufigsten gesehen wird, nur zweimal vertreten waren, oder daß das metastasierte Thymom eine Entität darstellt, die

Diskussion

eine Myasthenie als Begleiterkrankung nicht hat.

Begleitende Autoimmunerkrankungen, Hypogammaglobulinämien oder die häufig beschriebene Pure-red-cell-Anaemie traten ebenfalls bei keinem der 19 Patienten auf, sieht man von den temporären zytostatikabedingten Anämien und Leukopenien ab. Daher kann auch die Frage diskutiert werden, ob parathymische Syndrome insgesamt bei metastasierten Thymomen extrem selten vorkommen.

Therapie

Die Empfehlungen zur operativen Therapie invasiver Thymome reichen von der Biopsie bis zur möglichst radikalen Resektion, die jedoch in über der Hälfte der Fälle nicht mehr möglich ist. So erwies sich der Tumor bei allen 19 Patienten dieser Untersuchung als inoperabel und es wurde lediglich eine Biopsie entnommen bzw. eine Teilresektion durchgeführt.

Da invasive Thymome nach Batata (3) und Cohen (15) selbst nach vollständiger Resektion zu 80 - 100% rezidivieren, andererseits aber als sehr strahlensensibel angesehen werden, sollte eine Radiotherapie auf jeden Fall in die Behandlung mit einbezogen werden. Von den meisten Autoren werden Herddosen von 40 - 60 Gy mediastinal als wirksam und ausreichend angesehen, einige Autoren empfehlen, die Supraclavicularfelder in das Bestrahlungsgebiet mit einzubeziehen.

In unserer Untersuchung wurden lediglich bei drei der elf Patienten, die postoperativ primär eine Bestrahlung erhielten, die Supraclaviculargruben mit eingeschlossen. Bei einem der drei Patienten wurde nur die Seite bestrahlt, auf der bereits Lymphknotenmetastasen vorhanden waren. Ein Patient verweigerte jegliche Bestrahlung.

Gegenüberstellung von Patienten mit bzw. ohne Einschluß
der Supraclavicularfelder bei der Radiotherapie

Patient	RT scl	LK-Metastasen scl
02 B.-M. Ch.	keine	nein
06 H. J.	keine	nein
07 K.-B. J.	keine	nein
08 K. F.	keine	nein
10 L. M.-R.	keine	nein
11 M. Th.	keine	nein
12 O. M.	34 Gy	ja
15 Sch. R.	56 Gy	nein
16 Sch. W.	50 Gy (rechts)	ja (links)
18 W. K.	keine	ja
19 W. E.	keine	nein

Aus dieser Übersicht geht hervor, daß die Supraclavicularfelder bei der Radiotherapie mit eingeschlossen werden sollten, da immerhin drei der zehn Patienten, die dort nicht bestrahlt wurden, supraclaviculäre Lymphknotenmetastasen bekamen. Einer von zwei Patienten entwickelte trotz Bestrahlung cervikale Lymphknotenmetastasen. Möglicherweise war hier die Herddosis mit 34 Gy zu niedrig gewählt worden.

In der Literatur finden sich bisher nur wenige größere Fallstudien über die Wirksamkeit der Chemotherapie, wesentlich häufiger sind Einzelfallberichte.

Diskussion

Behandlungsergebnisse bei invasiven Thymomen durch Chemotherapie - Einzelfälle

Autor	Tumoraus- dehnung	Vorbe- handlg.	Therapie	Erfolg Art Monate
=====	=====	=====	=====	=====
Boston	Mediastinum	Biopsie,RT	Chloramb.	NR
(10)	LK scl,Lunge		MVPV	PR 3
	LK abd,Lunge		ADM	PR 1
	-----	-----	-----	-----
	Nieren	Biopsie,RT	MVPV	PR 1
			Chloramb.	NR
		RT	ACVB	PR 2
-----	-----	-----	-----	-----
Butler	Pleura	Biopsie	CA	CR 13+
(12)				
-----	-----	-----	-----	-----
Campbell	Perikard			
(13)	Pleura,Lunge	Biopsie	CAP	CR 19+
-----	-----	-----	-----	-----
Chahi-	Perikard,Lun-			
nian	ge,V.cava sup	keine	ADM+Cispl.	CR 38+
(14)	-----	-----	-----	-----
	Perikard			
	re Vorhof			
	V.cava sup	RT		
	Leber		ADM+Cispl.	NR
			Maytansine	PR 5
-----	-----	-----	-----	-----
Klipp-	invasiv	unbekannt	ADM+Cispl.	CR 20+
stein	-----	-----	-----	-----
(40)	invasiv	unbekannt	ADM+Cispl.	CR 4+
-----	-----	-----	-----	-----

Autor	Tumoraus- dehnung	Vorbe- handlg.	Therapie	Erfolg Art. Monate
Mitrou (53)	Perikard Fleura, Lunge	Teilres.	ADM+Cispl.	CR 9+
Needles (57)	Perikard N.phrenicus re Niere	RT	Cispl.HD	CR 10+
Shetty (72)	invasiv Schilddrüse LK axill.+scl Lokalrezid.	Biopsie, RT OP, RT	Cispl.HD Cispl.+ADM	PR 2 PR 5

Behandlungsergebnisse bei invasiven Thymomen durch Chemo- therapie - größere Fallstudien

Autor	Therapie	Remission CR	NC, PR	NR	Beobach- tungszeit (Monate)	Als Rezid. ther.
Chahinian	BAPP	0/5	2/5	3/5	bis 7	4/5
Daugaard	COP+CCNU ¹⁾	4/9	1/9	4/9	3 bis 62+	?
Evans	COPP	0/5	4/5	1/5	3+ bis 34+	1/5
Fornasiero	ADOC	4/11	6/11	1/11	5+ bis 29+	3/11
Giaccone	Cisplatin					
²⁾	+Etoposide	0/5	4/5	1/5	1 bis 27+	2/5
Summe		8/35	17/35	10/35	1 bis 62+	10/26

¹⁾ CCNU = Lomustine

²⁾ Ein Patient wurde nur mit Cisplatin behandelt.

Diskussion

unsere Ergebnisse)	Therapie	Remission		NC,	Beobach- tungszeit (Monate)	Als Rezid. ther.
		CR	PR	NR		
=====	=====	====	=====	=====	=====	=====
	CHOP	2/7	1/7	4/7	2 bis 8	5/7
	CHOP-Bleo	2/3	0/3	1/3	2 bis 24+	0/3
	COPP	2/5	1/5	2/5	2 bis 42+	3/5
	COPP/Einh.	1/2	0/2	1/2	2 bis 35+	1/2
	COP	1/1	0/1	0/1	82+	1/1
	BAPP	0/1	1/1	0/1	7+	0/1
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Summe		8/19	3/19	8/17	2 bis 82+	8/19

*) Berücksichtigt wurde nur die jeweils erste zytostatische Behandlung

Wie obige Tabelle zeigt, ist die Remissionsrate (CR+PR) nach Chemotherapie bei den von Chahinian et al. (14) beobachteten Patienten mit $2/5 = 40\%$ gering im Vergleich zu den Ergebnissen von Evans et al. (23), Fornasiero et al. (25) und Giaccone et al. (27), die immerhin bei 80-91% ihrer Patienten eine Remission erzielten.

Eine mögliche Ursache hierfür liegt sicher in der Verwendung verschiedener Zytostatika. Andererseits ist auffällig, daß Chahinian die Chemotherapie bei vier von fünf Patienten als Rezidivtherapie einsetzte, während dies bei den anderen drei Autoren wesentlich seltener der Fall war.

Bei unseren Patienten betrug die Remissionsrate nach Chemotherapie $11/19 = 63\%$ und weicht damit nur geringfügig vom Durchschnittswert ($25/35 = 71\%$) der anderen größeren Untersuchungen ab.

Im Einzelnen sahen unsere Ergebnisse folgendermaßen aus:

Patient	Therapie	Erfolgsdauer		Als Rezidiv-
		CR	(Mon) PR	therapie
=====	=====	=====	=====	=====
01 A.M.	CHOP-Bleo	9+		nein ¹⁾
02 B.-M.Ch.	COPP	42+		nein ²⁾
03 B.M.	CHOP		X	nein
04 C.B.	COPP-Einh.		X	nein
05 D.S.	COPP	8		nein
	COPP	11		ja
06 H.J.	COPP-Einh.	35+		ja
07 K.-B.J.	COPP	8		ja
08 K.F.	CHOP	25		ja
	Einhorn		X	ja
	CHOP		X	ja
	COPP	15		ja
09 K.F.	CHOP-Bleo		X	nein
10 L.M.-R.	CHOP		X	ja
	Cispl.HD		X	ja

¹⁾ + adjuvante RT

²⁾ zuvor RT (--> PR)

Diskussion

Patient	Therapie	Erfolgsdauer		Als Rezidiv
		CR (Mon)	PR	therapie
=====	=====	=====	=====	=====
11 M.Th.	CHOP		X	ja
	Cispl.Holox		X	ja
	Cispl.HD		X	ja
	COPP		X	ja
	ABVD		X	ja
-----	-----	-----	-----	-----
12 O.M.	CHOP	4		ja
-----	-----	-----	-----	-----
13 P.G.	CHOP	5+		nein
-----	-----	-----	-----	-----
14 Sch.H.	BAPP	4		nein
	COPP		X	ja
-----	-----	-----	-----	-----
15 Sch.R.	COPP		X	nein ²⁾
	CHOP-Bleo		X	ja
	CEP		X	ja
-----	-----	-----	-----	-----
16 Sch.W.	COPP		X	ja
	ABVD		X	ja
	Cispl.Holox		X	ja
	CHOP		X	ja
-----	-----	-----	-----	-----
17 St.K.	CHOP-Bleo	24+		nein ¹⁾
-----	-----	-----	-----	-----
18 W.K.	CHOP		X	ja
-----	-----	-----	-----	-----
19 W.E.	COP	82+		ja
-----	-----	-----	-----	-----

¹⁾ + adjuvante RT

²⁾ zuvor RT (-->PR)

Bezüglich der Reihenfolge der Therapiemaßnahmen bestand in der Literatur bisher weitgehende Übereinstimmung darüber, daß nach der Operation zuerst die Radiotherapie und dann die Chemotherapie folgen soll.

Ein Vergleich der Behandlungsergebnisse bei inoperablen oder inkomplett resezierten invasiven Thymomen nach Bestrahlung bzw. Chemotherapie als primärer postoperativer Therapie läßt diese Reihenfolge jedoch fraglich erscheinen.

Therapieergebnisse bei primär inoperablen oder inkomplett resezierten invasiven Thymomen nach Bestrahlung

Autor	CR PR	Lokal- rezidiv	Fernme- tastas.	Über- lebende	ÖLZ (Monate)
=====	=====	=====	=====	=====	=====
Arriagada (1)	42/50	9/50	21/50	23/50 =46%	60
Batata (3)	18/23	-	-	6/23 =26%	60+
Gerein (26)	-	-	-	3/ 8 =38%	6 - 132+
Le Golvan(43)	-	-	-	5/17 =29%	-
Lindner (46)	13/14	3/14	5/14	8/14 =57%	4 - 99+
Marks (50)	6/ 6	0/ 6	1/ 6	5/ 6 =83%	30+
Masaoka (52)	-	-	-	9/14 =64%	4 - 132+
Salyer (65)	-	-	-	2/ 7 =29%	96 - 168+
Walther (74)	-	1/10	3/10	6/10 =60%	23 - 77
-----	-----	-----	-----	-----	-----
Summe	79/93 = 85%	13/80 = 16%	30/80 = 38%	67/149=45%	4 - 168+
-----	-----	-----	-----	-----	-----
unsere Ergebnisse	11/11 =100%	5/11 = 45%	5/11 = 45%	4/11 =36%	8 - 89+
-----	-----	-----	-----	-----	-----
gesamt Prozent	90/104 =87%	18/91 = 20%	35/91 = 38%	71/160 = 44%	4 - 168+
-----	-----	-----	-----	-----	-----

Diskussion

Behandlungsergebnisse bei primär inoperablen oder inkomplett resezierten invasiven Thymomen nach Chemotherapie

Autor	CR	Lokal-	Fernme-	Über-	ÜLZ	RT
	PR	rezid.	tastas.	lebende	(Monate)	*)
=====	=====	=====	=====	=====	=====	=====
Daugaard	3/4	0/4	0/4	4/4	16+bis 41+	0/4
Evans	4/5	1/5	0/5	3/5	3 bis 34+	4/5
Fornasiero	7/8	1/8	1/8	5/8	5 bis 30+	2/8
Giaccone	3/3	2/3	0/3	-	1 bis 13+	0/3
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Summe	17/20	4/20	1/20	12/17	1 bis 41+	6/20
Prozent	85%	20%	5%	71%		
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
Unsere						
Ergebnisse	5/8	2/8	2/8	4/8	6 bis 25+	4/8
Prozent	63%	25%	25%	50%		
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
gesamt	22/28	6/28	3/28	16/25	1 bis 41+	10/28
Prozent	79%	21%	11%	64%		
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

*) im Anschluß an die Chemotherapie

Die Gegenüberstellung der beiden Tabellen zeigt, daß bezüglich der Ansprechrate (CR und PR) kein wesentlicher Unterschied zwischen postoperativer Chemo- oder Radiotherapie besteht, auch die Häufigkeit von Lokalrezidiven ist vergleichbar.

Bemerkenswert ist allerdings, daß Fernmetastasen nach Radiotherapie in 38% der Fälle, nach Chemotherapie jedoch nur in 11% der Fälle auftreten.

Dieses Ergebnis kann damit erklärt werden, daß bereits während des lokalen Tumorwachstums maligne Zellen disseminieren, aus denen ubiquitäre Mikrometastasen und Lokalrezidive entstehen können (28,32,67). Einige Autoren nehmen eine weitere Aussaat von Tumorzellen bei der Operation an, sofern der Tumor nicht vollständig en bloc reseziert wurde (20,28,30,32).

Die postoperative Bestrahlung zerstört nur lokal zurückgebliebene Tumorreste und Mikrometastasen, während die zytostatische Therapie sowohl auf den Lokalbefund als auch auf eventuell disseminierte Tumorzellen wirkt. Bei vergleichbaren Ansprechraten ist daher primär postoperativ die Chemotherapie vorzuziehen, weil nur so mögliche Fernmetastasen verhindert bzw. vernichtet werden können (11,28,67).

Wegen des zytostatischen Effektes auf den lokalen Tumorrest reduziert sich unter Umständen auch die Größe des bei der späteren, konsolidierenden Radiotherapie nötigen Strahlenfeldes und damit die möglichen Folgeschäden in Form von radiogener Myelopathie, Pneumonitis, Mediastinitis oder Perikarditis.

Da die Knochenmarkreserve noch nicht durch eine Bestrahlung von Sternum, Rippen und Wirbelsäule vermindert ist, können primär postoperativ eventuell sogar höhere Zytostatikadosierungen toleriert werden, als nach erfolgter Radiotherapie.

Diskussion

Diese Überlegungen und die bisher vorliegenden Ergebnisse sollten Anlaß sein, die Therapiekonzepte noch einmal zu überdenken und der Chemotherapie als primären postoperativen Therapie des nicht oder nur inkomplett resezierbaren invasiven Thymoms den Vorrang zu geben.

Die Bestrahlung sollte im Anschluß daran zur Vermeidung von Lokalrezidiven erfolgen.

Bei unserer Untersuchung lag der Anteil der Patienten, die ein Lokalrezidiv oder Fernmetastasen entwickelten sowohl nach Radio- als auch nach Chemotherapie höher als im Durchschnitt bei den anderen Autoren. Dies erstaunt aber nicht, wenn man bedenkt, daß die Erkrankung bei Diagnosestellung in vielen Fällen schon weit fortgeschritten war und der Tumor bereits mehrere Organe und Lymphknoten befallen hatte. Die Tendenz ist dennoch auch hier deutlich.

Daß eine zytostatische Behandlung als Rezidivtherapie weniger erfolgreich ist als eine Primärtherapie, bestätigt die folgende Aufstellung. Erstaunlich ist die dennoch recht gute Remissionsrate, wenn auch der Anteil der Überlebenden drastisch abnimmt.

Behandlungserfolge der Chemotherapie bei postoperativer Metastasierung und als Rezidivtherapie nach Bestrahlung

Autor	CR	PR	NC,NR	Überle- bende	ÖLZ (Monate)
Chahinian (14)	1/6	2/6	3/6	1/6	22 bis 73
Daugaard (16)	1/5	1/5	3/5	1/5	2 bis 62+
Fornasiero (25)	0/3	3/3	0/3	0/3	7 bis 22
Giaccone (27)	0/2	1/2	1/2	-	2 bis 27+
Masaoka (52)	-	-	-	2/7	10 bis 132
Walther (74)	0/3	1/3	2/3	0/3	12+ bis ?
Summe	2/19 = 11%	8/19 = 42%	9/19 = 47%	4/24 = 17%	2 bis 132
unsere Ergebnisse	4/11 = 36%	1/11 = 9%	6/11 = 55%	3/11 = 27%	4 bis 89+
gesamt	6/30 = 20%	9/30 = 30%	15/30 = 50%	7/35 = 20%	2 bis 132

Die Frage, welche Medikamente eingesetzt werden sollen, ist bei der geringen Anzahl von Patienten nach wie vor kaum zu beantworten. Nach Campbell et al. (13) scheinen Zytostatikakombinationen bei der Behandlung von fortgeschrittenen invasiven Thymomen effektiver zu sein als Einzelsubstanzen. Es sollten Medikamente bevorzugt werden, die aus der Behandlung von malignen Erkrankungen lymphozytären bzw. epithelialen Ursprungs als wirksam bekannt sind, also Adriamycin, Cyclophosphamid und Cisplatin (13,67). Auch Kortikosteroiden wird eine gewisse Bedeutung bei der Behandlung von malignen Thymomen beigemessen (13).

Bei den hier beschriebenen fulminant verlaufenen Fällen konnte jedoch auch mit diesen Mitteln das Tumorstadium

Diskussion

nicht aufgehalten werden, während in anderen Fällen auch weniger aggressive Therapieschemata zum Erfolg führten.

An offenbar medikamentenspezifischen Nebenwirkungen sollte das Auftreten von Thrombosen unter der Therapie mit Cisplatin bei zwei von vier Patienten nicht unerwähnt bleiben.

Prognose

Die 5-Jahres-Überlebensrate von Patienten mit invasivem Thymom wird in der Literatur mit 23 bis 68% angegeben. Die meisten Autoren sehen das klinische Stadium übereinstimmend als den dominierenden prognostischen Faktor an, während der Einfluß begleitender parathymischer Syndrome, besonders der Myasthenia gravis auf die Überlebenszeit sehr widersprüchlich diskutiert wird. Auch der Zusammenhang zwischen Histologie und Prognose wird sehr unterschiedlich bewertet.

Bei unseren Patienten fanden sich folgende Überlebenszeiten in Abhängigkeit von der Histologie (dabei wurden die epithelialen und spindelizelligen Thymome zusammengefaßt):

Histologie	Überlebende nach			mittlere ÖLZ (Monate)
	1 Jahr	3 Jahren	5 Jahren	
epithelial	6/11	2/11	2/11	25,6+
lymphozytär	0/2	0/2	0/2	9,5
lymphoepithel.	4/6	2/6	1/6	31,3+
gesamt	10/19	4/19	3/19	25,7+
Prozent	53%	21%	16%	

Danach sieht es so aus, als ob Patienten mit lymphozytärem Thymom sowohl nach der mittleren Überlebenszeit als auch nach der Anzahl der Langzeitüberlebenden die schlechteste Prognose hätten. Berücksichtigt man jedoch die geringen Patientenzahlen, so läßt sich keine signifikante Beziehung zwischen Histologie und Prognose herstellen, was mit den Angaben der meisten anderen Autoren übereinstimmt.

Bei der mit 16% auffällig niedrigen 5-Jahres-Überlebensrate muß in Betracht gezogen werden, daß es sich hier ausschließlich um Patienten mit dem klinischen Stadium III nach Bergh et al. handelt.

Über die prognostische Bedeutung von parathymischen Syndromen können hier keine Aussagen getroffen werden, da derartige Begleiterkrankungen bei keinem einzigen unserer Patienten auftraten.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Es wurde über eine Gruppe von insgesamt 19 Patienten mit invasivem bzw. metastasiertem Thymom berichtet. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung betrug bei den Frauen 38,4 Jahre, bei den Männern lag es mit 30,0 Jahren deutlich unter dem Mittelwert von 36,2 Jahren. Das Alter variierte bei den Frauen von 24 bis 69 Jahren, bei den Männern von 20 bis 45 Jahren. Somit lag sowohl das Alter der jüngsten als auch der ältesten Frau über dem des entsprechenden Mannes.

In unserem Patientengut zeigte sich eine deutliche Prädominanz der Frauen gegenüber den Männern mit einem Verhältnis von 14:5, d.h. von 74% zu 26% im Gegensatz zu den Angaben in der Literatur.

Die vorwiegend epithelialen Thymome waren mit 8 von 19 am häufigsten vertreten. Bezieht man die spindelzelligen Thymome, die als Variante der epithelialen gelten mit ein, so ergibt sich, daß 58% (11/19) aller hier untersuchten Patienten ein epitheliales Thymom hatten. Lymphoepitheliale Thymome kamen sechsmal, lymphozytäre nur zweimal vor.

Lediglich bei einer Patientin wurde das Thymom zufällig bei einer Routine-Röntgenuntersuchung festgestellt. Alle anderen Patienten hatten Symptome in Form von Brustschmerzen, Husten, Atemnot etc., parathymische Syndrome kamen nicht vor.

Bei allen 19 Patienten lag das klinische Stadium III nach Bergh et al.(4) vor, d.h. der Tumor hatte Nachbarorgane infiltriert bzw. es waren Metastasen vorhanden. Bei 12 von 19 Patienten ließ sich ein Befall von Lymphknoten nachweisen, 10 von 19 entwickelten Lungenmetastasen.

Die Angaben der neueren Literatur, nach denen Metastasen auch extrathorakaler Lokalisation wesentlich häufiger vorkommen als früher angenommen, haben sich in dieser Untersuchung bestätigt. Extrathorakale Metastasen lagen bei immerhin 10 von 19 Patienten vor, was einem Prozentsatz von 53% entspricht und damit deutlich höher liegt, als bisher beschrieben wurde. Dies hängt vermutlich damit zusammen, daß hier eine Selektion von Patienten mit ausschließlich invasiv wachsendem Thymom vorlag und in keinem Fall eine vollständige Tumoresektion möglich war. Außerdem standen im Vergleich zu früheren Untersuchungen bessere diagnostische Verfahren, vor allem die Computertomographie, zur Verfügung.

Bei 14 Patienten wurde eine Teilresektion des Thymoms durchgeführt, bei 5 Patienten führte eine Biopsie zur Diagnosestellung.

11 von 19 Patienten wurden postoperativ primär mit Herddosen zwischen 25 und 60 Gy mediastinal bestrahlt, wodurch bei allen 11 Patienten eine Remission erzielt werden konnte. Nur bei 3 der 11 Patienten wurden die Supraclaviculargruben in das Bestrahlungsfeld mit einbezogen, davon bei einem Patienten nur die rechte Seite, auf der bereits Lymphknotenmetastasen vorhanden waren. 2 der 8 dort nicht bestrahlten Patienten entwickelten cervikale Metastasen, bei dem supraclaviculär nur rechtsseitig bestrahlten Patienten traten später linksseitig Lymphknotenmetastasen auf.

Bei 5 der 11 postoperativ primär bestrahlten Patienten kam es zu einem Lokalrezidiv, 5 Patienten entwickelten extrathorakale Metastasen.

Zusammenfassung

8 Patienten wurden postoperativ primär zytostatisch behandelt, wobei folgende Schemata angewendet wurden: BAPP 1x, CHOP 2x, CHOP-Bleo 3x, COPP 1x und COPP im Wechsel mit Einhorn 1x. 5 dieser 8 Patienten erfuhren eine komplette oder partielle Remission, bei jeweils 2 der 8 Patienten kam es zu einem Lokalrezidiv bzw. zum Auftreten von Fernmetastasen.

Wegen des nach primär postoperativer Bestrahlung vergleichsweise häufigeren Auftretens von Fernmetastasen sollte der zytostatischen Therapie bei inoperablen oder inkomplett resezierbaren malignen Thymomen der Vorzug gegeben werden. Zur Vermeidung von Lokalrezidiven ist es empfehlenswert, eine Bestrahlung des Mediastinums mit Herddosen von 40 bis 60 Gy anzuschließen. Die Supraclavicularfelder sollten dabei mit einbezogen werden.

Auch nach den hier beschriebenen Fällen bleibt die Frage nach der in der Therapie maligner Thymome wirksamsten Zytostatikakombination weitgehend offen. Bei den wenigen Patienten, die nach dem gleichen Schema behandelt wurden, waren die individuellen Vorbedingungen zu unterschiedlich, um eine eindeutige Aussage treffen zu können.

Die mittlere Überlebenszeit unserer Patienten betrug 25,7 Monate, bis einschließlich Dezember 1985 lebten noch 7 Patienten, 5 davon tumorfrei.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ARRIAGADA R., BRETEL J., CAILLAUD J. et al.:
Invasive Carcinoma of the Thymus. A Multicenter
Retrospective Review of 56 Cases
Eur J Cancer Clin Oncol 20: 69 - 74, 1984
2. BAGLEY C., DE VITA V., BERARD C. et al.:
Advanced Lymphosarcoma: Intensiv Cyclical Combination
Chemotherapy with Cyclophosphamide, Vincristine and
Prednisone Ann Int Med 76: 227 - 234, 1972
3. BATATA M., MARTINI N., HUVOS A. et al.:
Thymomas: Clinicopathologic Features, Therapy, and
Prognosis Cancer 34: 389- 396, 1974
4. BERGH N., GATZINSKY P., LARSSON S. et al.:
Tumors of the Thymus and Thymic Region:
I. Clinicopathological Studies on Thymomas
Ann Thorac Surg 25: 91-98, 1978
5. BERNATZ P., HARRISON E., CLAGETT O.:
Thymoma: A Clinicopathologic Study
J Thorac Cardiovasc Surg 42: 424-444, 1961
6. BERNATZ P., KHONSARI S., HARRISON E., TAYLOR W.:
Thymoma: Factors Influencing Prognosis
Surg Clin North Am 53: 885-892, 1973
7. BIERBAUM W., BREMER K., FIRUSIAN N. et al.:
Chemotherapeutische Behandlungsmöglichkeiten bei fort-
geschrittenen Sarkomen
Dtsch med Wschr 106: 1181 - 1185, 1981

Literaturverzeichnis

8. BONADONNA G., ZUCALI R., MONFARDINI S. et al.:
Combination Chemotherapie of Hodgkin's Disease with
Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine and Imidazole
Carboxamide Versus MOPP, Cancer 36: 252, 1975
9. BONADONNA G., SANTARO A.:
ABVD Chemotherapy in the Treatment of Hodgkin's
Disease, Cancer Treat Rev 9: 21 - 35, 1982
10. BOSTON B.:
Chemotherapy of Invasive Thymoma
Cancer 38: 49-52, 1976
11. BRUNNER K., NAGEL G.(Hrsg.):
Thymom: Pathologie, Klinik, Prognose
aus: Internistische Krebstherapie, Springer-Verlag
1985, 571-573
12. BUTLER W., DIEHL L., TAYLOR H., WELTZ M.:
Metastatic Thymoma with Myasthenia Gravis
Cancer 50: 419-422, 1982
13. CAMPBELL M., POLLARD R., MUHYI AL-SARRAF:
A Complete Response in Metastatic Malignant Thymoma to
Cis-Platinum, Doxorubicin and Cyclophosphamide: A Case
Report, Cancer 48: 1315-1317, 1981
14. CHAHINIAN A., BHARDWAJ S., MEYER R. et al.:
Treatment of Invasive or Metastatic Thymoma: Report of
Eleven Cases, Cancer 47: 1752-1761, 1981
15. COHEN D., RONNIGEN L., GRAEBER G. et al.:
Management of Patients with Malignant Thymoma
J Thorac Cardiovasc Surg 87: 301-307, 1984

16. DAUGAARD G., HANSEN H., ROTH M.:
Combination Chemotherapie for Malignant Thymoma
Ann Int Med 99: 189-190, 1983
17. DEGOS L., FAILLE A., HOUSSET M. et al.:
Syndrome of Neutrophil Agranulocytosis, Hypogammaglobulinemia, and Thymoma, Blood 60: 968-972, 1982
18. DEHNER L., MARTIN S., SUMNER H.:
Thymus Related Tumors and Tumor-Like Lesions in Childhood with Rapid Clinical Progression and Death
Hum Path 8: 53-66, 1977
19. DE VITA V., SERPICK A., CARBONE P.:
Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease
Ann Int Med 73: 881 -895, 1970
20. DE VITA V., HELLMAN S., ROSENBERG S.:
Cancer: Principles and Practice of Oncology, J.B. Lippincott Comp, Philadelphia, 2nd Edit 1985
21. EFFLER D., MC CORMACK L.:
Thymic Neoplasms, J Thorac Surg 31: 60-82, 1956
22. EINHORN L., FURNAS B., POWELL N.:
Combination Chemotherapy of disseminated Testicular Carcinoma with cis-Platinum, Diammine Dichloride (CPDD), Vinblastine (VLB) and Bleomycin (Bleo)
Am Soc Clin Oncol 17: 240, 1976
23. EVANS W., THOMPSON D., SIMPSON W. et al.:
Combination Chemotherapy in Invasive Thymoma
Cancer 46: 1523-1527, 1980

Literaturverzeichnis

24. FISCHER J., ROUX A., SCHNEIDER P.:
Taschenbuch der Onkologie, Verlag Urban und
Schwarzenberg, München, 2. Auflage 1984
25. FORNASIERO A., DANIELE O., SPERANDIO P. et al.:
Chemotherapy of Invasiv or Metastatic Thymoma: Report
of 11 Cases, Cancer Treat Rep 68: 1205-1210, 1984
26. GEREIN A., SRIVASTAVA S., BURGESS J.:
Thymoma: A Ten Year Review, Am J Surg 136: 49-53, 1978
27. GIACCONE G., MUSELLA R., BERTETTO O. et al.:
Cisplatin-Containing Chemotherapy in the Treatment of
Invasive Thymoma: Report of Five Cases
Cancer Treat Rep 69: 695-697, 1985
28. GROSS R., SCHÖLMEICH P.:
Lehrbuch der Inneren Medizin, Schattauer Verlag
Stuttgart, 6. Auflage 1982
29. GUILLAN R., ZELMAN S., SMALLEY R., IGLESIAS P.:
Malignant Thymoma Associated with Myasthenia
Gravis, and Evidence of Extrathoracic Metastases
Cancer 27: 823-830, 1971
30. HASKELL CH.:
Cancer Treatment, W.B. Saunders Company Philadelphia,
2nd Edit 1985
31. HAYES D., CVITKOVICK E., GOLBEY R. et al.:
High dose Cis-platinum diamminedichloride
Cancer 39: 1372 - 1381, 1977
32. HERMANEK P., GALL F.:
Grundlagen der klinischen Onkologie, Verlag Gerhard
Witzstrock, Baden-Baden 1979,

33. HIETALA S., HAZRA T., TEXTER J.:
Malignant Thymoma with Renal Metastases
Acta Rad Diagn 19: 337-342, 1978

34. HUBER H., VAN GIERKE S., FALKENSAMMER M., et al.:
Thymustumoren: Immunologie und Klinik
Dtsch Med Wschr 103: 1169-1173, 1978

35. IBRAHIM BEN N., BRIGGS J., JEYASINGHAM K., OWEN J.:
Metastatising Thymoma, Thorax 37: 771-773, 1982

36. JAIN U., FRABLE W.:
Thymoma: Analysis of Benign and Malignant Criteria
J Thorac Cardiovasc Surg 67: 310-321, 1974

37. JOCHEM B., GRESCHUCHNA D.:
Diagnostik von Mediastinaltumoren
Med Klin 69: 735-744, 1974

38. JONES S., GROZEA P., METZ E. et al.:
Superiority of Adriamycin Containing Combination
Chemotherapy in the Treatment of Diffuse Lymphoma
Cancer 43: 417 - 425, 1979

39. KELLER A., CASTLEMAN B.:
Hodgkin's Disease of the Thymus Gland
Cancer 38: 1414-1419, 1974

40. KLIPPSTEIN T., MITROU P., KOCHENDÖRFER K., BERGMANN L.:
High-Dose Adriamycin (ADM) and Cis-Platinum (DDP) in
Advanced Soft-Tissue Sarcomas and Invasiv Thymomas
Cancer Chemother Pharmacol 13: 78-81, 1984

41. LATTES R.:
Thymoma and Other Tumors of the Thymus
Cancer 15: 1224-1260, 1962

Literaturverzeichnis

42. LEGG M., BRADY W.:
Pathology and Clinical Behavior of Thymomas
Cancer 18: 1131-1144, 1965
43. LE GOLVAN D., ABELL M.:
Thymomas, Cancer 39: 2142-2157, 1977
44. LEVASSEUR P., KASWIN R., ROJAS-MIRANDA A. et al.:
Profil des Tumeurs Chirurgicales du Mediastin.
A Propos d'une Serie de 742 Operes
Nouv Presse Med 5: 2857-2859, 1976
45. LEVINE G., ROSAI J.:
Thymic Hyperplasia and Neoplasia: A Review of Current
Concepts, Hum Path 9: 495-515, 1978
46. LINDNER H., BURGER H., ATZINGER A.:
Zur Strahlentherapie der Thymome
Strahlentherapie 157: 487-498, 1981
47. MAGGI G., GIACCONE G., DONADIO M. et al.:
Thymomas, a Review of 169 Cases, With Particular
Reference to Results of Surgical Treatment
Cancer 58: 765 - 776, 1986
48. MC DONALD J., PARKER J., BROWN S. et al.:
Cerebral Metastasis from a Malignant Thymoma
Surg Neurol 9: 58-60, 1978
49. MC KELVEY E., GOTTLIEB J., WILSON H. et al.:
Hydroxydaunomycin (Adriamycin) Combination Chemo-
therapy in Malignant Lymphoma
Cancer 38: 1484 - 1493, 1976
50. MARKS R., WALLACE K., PETTIT H.:
Radiation Therapy Control of Nine Patients with
Malignant Thymoma, Cancer 41: 117-119, 1978

51. MASAOKA A., NAGAOKA Y., MAEDA M. et al.:
Study on the Ratio of Lymphocytes to Epithelial Cells
in Thymoma, Cancer 40: 1222-1228, 1977
52. MASAOKA A., MONDEN Y., NAKAHARA K., TANIOKA T.:
Follow-Up Study of Thymomas with Special Reference to
their Clinical Stages, Cancer 48: 2485-2492, 1981
53. MITROU P., BERGMANN L., TUENGERTHAL S.:
Induktion einer kompletten Remission mit Adriamycin
und Cis-Platin bei einem invasiv wachsenden Thymom
Dtsch med Wschr 107: 1667-1670, 1982
54. MONDEN Y., NAKAHARA K., NANJO S. et al.:
Invasive Thymoma with Myasthenia Gravis
Cancer 54: 2513-2518, 1984
55. MOTTET N.:
Malignant Thymoma, Am J Clin Path 41: 61-71, 1964
56. MULDER D., DREW S.:
Mediastinal Tumors
aus: Cancer Treatment, W.B. Saunders Comp 2nd Ed 1985
57. NEEDLES B., KEMENY N., URNACHER C.:
Malignant Thymoma: Renal Metastases Responding to Cis-
Platinum, Cancer 48: 223-226, 1981
58. NICKELS J., FRANSSILA K.:
Thymoma Metastasizing to Extrathoracic Sites: A Case
Report, Acta Pathol Microbiol Scand 84: 331-334, 1976
59. NOLTENIUS H.:
Tumors of the Thymus, aus: Manual of Oncology Vol 1,
Verlag Urban und Schwarzenberg, 1981

Literaturverzeichnis

60. OTTO H.:
Pathologie des Thymus, aus: Spezielle pathologische Anatomie Bd 17, Springer-Verlag 1984
61. OTTO H.:
Klinisch-pathologische Studie zur Klassifikation und Prognose von 57 Thymustumoren: II. Prognostische Kriterien, Z Krebsforsch 91: 103-115, 1978
62. OTTO H., HÜSSELMANN H.:
Klinisch-pathologische Studie zur Klassifikation und Prognose von Thymustumoren: I. Histologische und ultrastrukturpathologische Untersuchungen
Z Krebsforsch 91: 81-102, 1978
63. ROSAI J., LEVINE G.:
Tumors of the Thymus
aus: Atlas of Tumor Pathology, Fascicle 13, Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1976
64. ROSENBERG J.:
Neoplasms of the Mediastinum
aus: Cancer: Principles and Practice of Oncologie, J.B. Lippincott Comp, Philadelphia, 2nd Edit 1985
65. SALYER W., EGGLESTON J.:
Thymoma: A Clinical and Pathological Study of 65 Cases
Cancer 37: 229-249, 1976
66. SANTORO A., BONFANTE V., VIVIANI S. et al.:
Chemotherapy in Relapsing Hodgkin's Disease
Proc Am Soc Clin Oncol 3: Abstr. C - 995, 1984
67. SAUER H., WILMANNS W.:
Thymuskarzinome (maligne Thymome)
aus: Internistische Therapie maligner Erkrankungen, Verlag Urban und Schwarzenberg, 2. Auflage 1985

68. SAWYERS J., FOSTER J.:
Surgical Treatment of Thymomas
Arch Surg 96: 814-817, 1968
69. SCANNELL :
Thymoma (Resected five Years Previously), with
Metastases to Lung, Kidneys and Spleen
New England J Med 266: 458-465, 1962
70. SCOPPETTA C., TONALI P., EVOLI A., et al.:
Treatment of Myastenia Gravis
J Neurol 222: 11-21, 1979
71. SHAMJI F., PEARSON F., TODD T. et al.:
Results of Surgical Treatment for Thymoma
J Thorac Cardiovasc Surg 87: 43-47, 1984
72. SHETTY M., ARORA R.:
Invasive Thymoma Treatet with Cisplatin
Cancer Treat Rep 65: 531, 1981
73. VERLEY J., HOLLMANN K.:
Thymoma: A Comparative Study of Clinical Stages,
Histologic Features, and Survival in 200 Cases
Cancer 55: 1074-1086, 1985
74. WALTHER E.:
Das Thymom: Therapeutische und prognostische Aspekte
Schweiz med Wschr 110: 1764-1771, 1980
75. WHITAKER J., VOGLER W., WERNER J.:
Red Cell Aplasia and Osteoblastic Metastases in a
Patient with Thymoma, Cancer 26: 427-435, 1970

Literaturverzeichnis

76. WICK M., NICHOLS W., INGLE J. et al.:
Malignant, Predominantly Lymphocytic Thymoma with
Central and Peripheral Nervous System Metastases
Cancer 47: 2036-2043, 1981
77. WILKINS E., EDMUNDS L., CASTLEMAN B.:
Cases of Thymoma at the Massachusetts General Hospital
J Thorac Cardiovasc Surg 52: 322-330, 1966
78. WILLNOW U., TISCHER W.:
Thymusgeschwülste im Kindesalter,
Zbl Chir. 98: 581-589, 1973

*

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Herrn Professor Dr. med. R. Hartenstein für die freundliche Überlassung des Themas und seine Hilfe.

*

Herrn Dr. med. L. Böning danke ich herzlich für seine Beratung und stets konstruktive Unterstützung bei der Abfassung der vorliegenden Arbeit.

*

Bei Herrn H. Seemann bedanke ich mich besonders herzlich für seine unermüdliche Hilfe bei der Herstellung des Manuskripts.

*

LEBENS LAUF

Name: Andrea Gabriela Ida Fredrik
geboren: am 8. August 1953 in Traunstein
Eltern: Ursel Fredrik, geborene Stein (Hausfrau)
Heinz Fredrik (Ingenieur)
Geschwister: Jürgen Fredrik (Soldat)
Staatsangeh.: deutsch
Konfession: evangelisch

Schulbesuch: 1959-1963 Volksschule Traunreut
1963-1972 Gymnasium Traunstein
Sommer 1972 Abitur

Studium: WS 72-WS 74 Physik und Chemie an der LMU München
SS 75-SS 76 Physik und Chemie an der JMU Würzburg
Frühjahr 76 1. Prüfung für das Lehramt an
Realschulen
1976-1978 Referendariat an den Staatlichen
Realschulen Kaufbeuren und Sonthofen,
2. Lehramtsprüfung
WS 77-SS 83 Humanmedizin an der JLU Gießen
WS 83-SS 84 Humanmedizin an der LMU München, PJ:
Klinikum Großhadern (Innere und HNO)
Kreis-KH Starnberg (Chirurgie)
Oktober 1984 3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
und Approbation

Beruf: Nov.84-Feb.85 Hospitation bei einem niedergelassenen
Arzt
seit Apr. 85 Assistenzärztin an der Klinik für
Physikalische Medizin, Großhadern
seit Okt. 85 zusätzlich Unterricht an der Staatl.
Berufsfachschule für Krankengymnastik

